

University of Groningen

## Enkele aspecten van de diagnostiek van hypofysaire insufficiëntie bij kinderen

Israëls, Albertus Leonard Maurits

**IMPORTANT NOTE:** You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

*Document Version*

Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*

1960

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Israëls, A. L. M. (1960). *Enkele aspecten van de diagnostiek van hypofysaire insufficiëntie bij kinderen*. [, Rijksuniversiteit Groningen]. [S.n.].

### Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

### Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

**enkele aspecten  
van de diagnostiek van  
hypophysaire insufficiëntie  
bij kinderen**

**a. l. m. israëls**

RIJKSUNIVERSITEIT TE GRONINGEN

ENKELE ASPECTEN  
VAN DE DIAGNOSTIEK VAN  
HYPOPHYSAIRE INSUFFICIENTIE  
BIJ KINDEREN

(WITH A SUMMARY IN ENGLISH)

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE

AAN DE RIJKSUNIVERSITEIT TE GRONINGEN

OP GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS DR P. J. BOUMAN,

HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT DER RECHTSGELEERDHEID,

IN HET OPENBAAR TE VERDEDIGEN OP WOENSDAG 22 JUNI 1960

DES NAMIDDAGS TE 4 UUR

DOOR

ALBERTUS LEONARD MAURITS ISRAËLS

GEBOREN TE DRACHTEN

1960

DRUKKERIJ VAN DENDEREN N.V.

GRONINGEN

## STELLINGEN

### I

Het antidiuretisch hormoon en de "corticotropin releasing factor" zijn bij de mens niet identiek.

### II

Bij kinderen met hypophysaire insufficiëntie is de mogelijkheid tot ACTH secretie zelden ernstig gestoord.

### III

Het verdient aanbeveling de toediening van kaliumjodide in de graviditeit achterwege te laten, omdat het aanleiding kan geven tot het ontstaan van struma bij het kind.

### IV

Bij de contrôle van de behandeling met indirecte anticoagulantia van patienten met thrombotische processen, verdient de thrombotesttechniek van Owren de voorkeur boven andere tot nu toe gebruikelijke methoden.

### V

Bij het waarnemen van het syndroom "laryngitis subglottica" dient de diagnose epiglottitis te worden overwogen.

### VI

Voor het aantonen en berekenen van kleine intracardiale shunts heeft men in het opnemen van kleurstofverduunningscurven met behulp van een arterieel aangesloten cuvette een gevoeliger methode dan in de directe oxymetrie.

## VII

Bij de differentiële diagnostiek van aandoeningen van de oogspieren dient ook aan de diagnose myositis aandacht te worden geschonken.

## VIII

De hyperglycemie, die na toediening van groeihormoon ontstaat, kan niet worden toegeschreven aan glucagon.

## IX

Bij een asthmatische aanval, die met een sterke eosinophilie gepaard gaat, dient men met de mogelijkheid rekening te houden, dat deze veroorzaakt wordt door de larva migrans visceralis.

## X

Bij de diagnostiek van processen in de achterste schedelgroeve verdient de ventriculografie meestal de voorkeur boven de vertebraalisangiografie.

## XI

Het verdient aanbeveling bij de behandeling van adenocarcinoma recti een preoperatieve bestraling toe te passen.

## XII

Om pathologische glycogeenstapeling in een spierbiopsie aan te tonen is naast histologisch onderzoek in de regel een kwantitatieve bepaling noodzakelijk.

## XIII

Het valt te overwegen medische studenten een tentamen „eerste hulp bij ongelukken” te laten afleggen.

## XIV

Bij de plaatsing van Joodse oorlogspleegkinderen in een niet-Joods gezin is te weinig rekening gehouden met de noodlottige gevolgen, welke een verbreken van de banden met het oorspronkelijke milieu op de psyche van het kind kan veroorzaken.

**Promotor: Prof. Dr. J. H. P. JONXIS**

---

*Aan mijn vrouw  
Aan onze ouders*





## VOORWOORD

Het voltooien van dit proefschrift biedt mij een goede gelegenheid U, Hoogleraren, Oud-Hoogleraren en Docenten van de Rijksuniversiteit te Groningen te danken voor de medische opleiding, die ik heb mogen ontvangen.

Hooggeleerde JONXIS, hooggeachte promotor: Ik beschouw het als een grote eer, van U mijn opleiding tot kinderarts te mogen ontvangen. Ik heb mij steeds verzekerd geweten van Uw belangstelling voor het werk, dat aan het schrijven van dit proefschrift is voorafgegaan. Waar enigszins mogelijk hebt U mij Uw steun en Uw adviezen steeds willen geven. Ik ben U hiervoor zeer erkentelijk.

Zeergeleerde DE WIED: Vele van Uw gedachten vormen de basis van dit proefschrift. Het is Uw hulp, Uw ervaring en Uw kennis op het gebied van de experimentele endocrinologie, die mij tot een grote steun zijn geweest. Wanneer de moed mij eens ontzong, dan was U steeds bereid en in staat mij opnieuw te stimuleren. De vriendschap van U en Uw gezin alsmede het prettige contact met de andere werkers op het farmacologische laboratorium heb ik buitengewoon gewaardeerd. Van de wekelijkse discussie-middagen, onder leiding van Professor Gaarenstroom heb ik veel geleerd.

Zeergeleerde VISSER: Ondanks het vele werk, dat aan Uw veelzijdige taak als chef de clinique is verbonden, hebt U de tijd genomen, mij bij de samenstelling van het proefschrift behulpzaam te willen zijn. Uw bijdrage tot mijn vorming als kinderarts heb ik bijzonder op prijs gesteld. Ik ben U zeer veel dank verschuldigd.

Zeergeleerde MOLL: Voor de adviezen over het literatuuroverzicht, die U mij hebt gegeven, ben ik U zeer erkentelijk.

Zeergeleerde WOLDRING, Zeergeleerde GROEN: Vele van de uitslagen van bepalingen, die in dit proefschrift zijn gebruikt, zijn onder Uw leiding geschied. De grote accuratesse van U en Uw staf heeft de waarde van het verrichte onderzoek vermeerderd.

Geleerde SCHENK: Ik ben U zeer erkentelijk voor de hulp, die U mij hebt willen geven bij het samenstellen van het literatuuroverzicht.

De chefs de clinique en de assistenten, waarmee ik heb mogen samenwerken, dank ik voor de hulp en de vriendschap, die ik van hen mocht ontvangen.

Ik besef, Geleerde KNOL, Geleerde SMIT, dat het samenstellen van dit proefschrift veel extra tijd van U heeft gevergd. Ik heb Uw bereidwilligheid en vriendschap zeer gewaardeerd.

Het onderzoek zou niet mogelijk zijn geweest, zonder de medewerking van de verpleegsters in de kinderkliniek. Speciaal de hulp van U, Zuster KERSTHOLT en Zuster GREEVE wil ik noemen.

Mijn dank en waardering gaan voorts uit naar Mejuffrouw WIEGMAN en Mejuffrouw CASPERS van het farmacologisch laboratorium, die de corticoïden-bepalingen hebben verricht.

Geachte Heer GRÜMMER: Ik ben U erkentelijk voor de keurige verzorging van de tekeningen en de vele praktische adviezen.

Zeer veel dank ben ik ook verschuldigd jegens de Heren STEENHUIS en NIJDAM voor hun prettige, vlotte hulp.

Met het schrijven van dit proefschrift heb ik speciaal ONZE OUDERS willen eren, wier goedheid en belangstelling voor alles wat ons gezin betreft, nooit te evenaren zullen zijn.

Ik ben er intens dankbaar voor, mij in mijn leven steeds gesterkt te voelen in een gelukkig gezin.

## INHOUD

INLEIDING . . . . .	1
HOOFDSTUK I	
Overzicht van de symptomatologie van hypophysaire insufficiëntie . . . . .	3
A. Literatuuroverzicht van het klinisch beeld . . .	3
B. Nadere uitwerking van de symptomatologie be- spreking van de voor de diagnostiek gebruikte functietests . . . . .	6
HOOFDSTUK II	
Overzicht over de fysiologie van het hypothalamische- hypophysaire syteem . . . . .	13
De invloed van de op de kinderleeftijd belangrijke hormonen op de eindorganen . . . . .	22
HOOFDSTUK III	
Beschrijving van de bij het eigen onderzoek gebruikte methoden . . . . .	43
HOOFDSTUK IV	
Resultaten van het eigen onderzoek . . . . .	55
HOOFDSTUK V	
Bespreking van de resultaten van het onderzoek . .	79
SAMENVATTING . . . . .	98
SUMMARY . . . . .	103
LITERATUUR . . . . .	107



## INLEIDING

De diagnostiek van stoornissen in de functie van het hersenaanhangsel was en is nog steeds bijzonder moeilijk, hoewel er tegenwoordig mogelijkheden bestaan om meer over de werking van het orgaan te weten te komen.

Toen de functie van het orgaan bekend was geworden, werd de diagnose hypophysaire insufficiëntie slechts bij ernstige, uitgesproken gevallen gesteld, indien de uitvalsverschijnselen van organen, die door de hypophyse worden bestuurd, duidelijk waren. Had de ziekte een milder verloop, dan moesten functieproeven uitsluitsel geven.

Het is gebleken, dat groeiachterstand bij kinderen het enige opvallende symptoom kan zijn. Zowel bij volwassenen als bij kinderen kan diabetes insipidus als enige uiting van een insufficiënte functie van de hypophyse bestaan. Het wordt steeds duidelijker, dat er door de hypothalamus een intensieve contrôle op de hormoonproductie in de hypophyse wordt uitgeoefend.

In de laatste tijd zijn laboratoriumtechnieken ontwikkeld, die de mogelijkheid inhielden, dat de diagnostiek van hypophysaire stoornissen kon worden uitgebreid en verbeterd.

Aan de hand van deze bepalingen worden in dit proefschrift methoden beschreven, welke naast de tot dusver gebruikte hulpmiddelen voor de diagnostiek, kunnen worden gebruikt om tot een diagnose te komen. Met behulp van deze onderzoeksmethoden is getracht een inzicht te krijgen in de toestand van het hypothalamische-hypophysaire systeem in verband met de secretie van ACTH, thyreotroop-, groei- en antidiuretisch hormoon bij kinderen met tekenen van hypophysaire insufficiëntie.

Onder hypophysaire insufficiëntie wordt het ziektebeeld verstaan, dat gekenmerkt wordt door een symptomencomplex, dat optreedt als gevolg van een verminderde secretie van één of meer hypophysaire hormonen.

In het eerste hoofdstuk wordt een overzicht gegeven van de literatuur naar aanleiding van het klinische beeld. De symptomatologie wordt besproken alsmede de in de literatuur genoemde laboratoriumbepalingen, die voor de diagnostiek zijn gebruikt.

In het tweede hoofdstuk is, aan de hand van de literatuur, een uiteenzetting gegeven over de bouw en over de functie van het hypothalamische-hypofysaire systeem. Voorts is de werking van de verschillende, bij kinderen belangrijke hypofysaire produkten op de eindorganen besproken.

In hoofdstuk III wordt een overzicht gegeven van de gebruikte methodiek, waarna in hoofdstuk IV de resultaten van het eigen onderzoek zijn vermeld. De resultaten worden in hoofdstuk V besproken, waarna tenslotte een samenvatting van het verrichte onderzoek en de resultaten volgt.

## *Hoofdstuk I*

### OVERZICHT VAN DE SYMPTOMATOLOGIE VAN HYPOPHYSAIRE INSUFFICIENTIE

#### *A. Literatuur overzicht van het klinisch beeld*

In het laatste deel van de negentiende eeuw ontstonden de eerste medisch-wetenschappelijke publicaties over insufficiëntie-verschijnselen van de hypofyse (LORAIN, 1871).

De eerste nauwkeurige beschrijving van het ziektebeeld, die werd gegeven naar aanleiding van een verricht patholoog-anatomisch onderzoek, is van PALTAUF (1891). Aanvankelijk werd tuberculose als een belangrijke etiologische factor gezien. Na publicaties van BENDA (1900) en HUTCHINSON (1900) bleken ook andere processen in het spel te kunnen zijn.

LÉVI publiceerde in 1908 de ziektegeschiedenissen van drie patiënten met groeiachterstand van het type Lorain. Bij één van deze patiënten waren tekenen van een cerebrale tumor gevonden. Zo ontstond langzamerhand het inzicht, dat de hypofyse en de daarbij gelegen delen van het cerebrum van grote betekenis waren bij het ontstaan van bijvoorbeeld dwerggroei. Aan de hand van operaties, obducties en röntgenfoto's kon de diagnose worden bevestigd. De eerste klassieke beschrijving van de ziekte dateert van ERDHEIM (1916). Niet alleen tuberculose of tumoren konden aansprakelijk worden gesteld; elke, op andere wijze ontstane beschadiging van de hypofyse, kon een aanleiding tot de ziekte zijn. Er zijn ook gevallen bekend, waarbij de hypofyse niet aangetast bleek. In de meeste gevallen was er nog wel intact weefsel. Op grond van een histologisch onderzoek alleen, durfde men niet uit te maken of de hypofyse al dan niet tot secretie in staat was (STERNBERG, 1920,

SMITH, 1928, APITZ, 1938). Soms krijgt men ook wel de indruk, dat een scheiding van diencephalon en hypofyse belangrijker is, dan een lesie van de hypofyse alleen (APITZ, 1938) hetgeen, beoordeeld in het licht van moderne opvattingen, dat een belangrijk deel van de hypofysaire functies vanuit andere hersencentra worden bestuurd, niet zo vreemd is. Voor een dergelijk verband pleit ook, dat endocriene stoornissen ontstaan bij lesies van de hypothalamus (FRÖHLICH, 1901).

In 1914 veronderstelde SIMMONDS, dat een toestand kon bestaan, die het midden hield tussen ziek en gezond zijn, als gevolg van aandoeningen, die de hypofysevoorkwab aantasten. In de ernstige gevallen sprak hij van het bestaan van "fatal cachexia". Deze waarnemingen van SIMMONDS, werden door anderen bevestigd (REYE, 1926, COLDER, 1932, SILVER, 1939, SHEEHAN, 1939); aan de originele beschrijving is slechts weinig toegevoegd. Hoewel in de ernstige, uitgesproken gevallen de diagnose weinig moeilijkheden opleverde, bleek het niet eenvoudig om de mildere vormen af te bakenen. De ziekte kan tientallen jaren bestaan, zonder dat de neiging bestaat tot een fataal verloop. De cachexie is zeker niet steeds aanwezig; dit verschijnsel hangt vermoedelijk samen met de etiologie van het proces (FAHR, 1918, SHEEHAN, 1939, SILVER, 1939, MEANS, 1940).

Ook uit een studie van SIMMONDS in 1939 naar aanleiding van gevallen uit de literatuur en eigen waarnemingen blijkt, dat bij het onderzoek inderdaad nauwelijks constante duidelijke symptomen optreden. Een zekere diagnose kon alleen als obductie was gedaan, worden gesteld, terwijl er duidelijke aanknopingspunten bestaan voor een hypofysaire aandoening (bloeding, necrose, tumor). In tegenstelling tot deze overtuiging menen VAN ARSDEL, WILLIAMS (1956), dat de klinische bevindingen bij de meeste patienten wél voldoende zijn om de diagnose hypofysaire insufficiëntie te stellen. Bij enkele patienten is de hypothyroïdie zo opvallend, dat de primaire stoornis niet wordt onderkend, tenzij bepaalde laboratoriumtests worden uitgevoerd. Rapporten, waarin medegedeeld wordt, dat uit de hypofyse enkele hormonen te weinig worden afgescheiden, naast een normale productie van andere hypofysaire producten, zijn veelvuldig. Zo beschrijven bij voorbeeld SHUMAN (1953), SAMP-



SON, ROSE, HERBERT (1954) toestanden, waarbij een secundaire hypothyroïdie (door verminderde thyreotroop hormoonsecretie ontstaan) bestaat, zonder dat andere tekenen van hypopituitarisme konden worden aangetoond. Deze vondsten dienen echter kritisch te worden beschouwd omdat is gebleken, dat als gevolg van een verminderde schildklierfunctie ook een achteruitgang van de activiteit van de bijnier kan ontstaan (PAULL, PHILIPS, 1954). Ook PRADER (1960) meent dat gevallen van partiële hypophysaire insufficiëntie kunnen bestaan.

In de publicatie van VAN ARSDEL, WILLIAMS (1956) wordt de diagnose hypophysaire insufficiëntie (ziekte van Simmonds) gesteld op grond van de volgende criteria:

1. bloeding post partum, gevolgd door amenorrhoe, ontbreken van lactatie en atrofie van de gonaden.
2. verlies van huidpigment, haarverlies en hypogonadisme.
3. klachten over hoofdpijn, gezichtsvelddefecten en bij röntgenologisch onderzoek lesies van de sella turcica.
4. symptomen van bijnierinsufficiëntie en het ontbreken van huidpigment.

Van de 62 patienten, die door van Arsdel en Williams werden beschreven kon bij 21 de oorzaak niet worden achterhaald. Bij de anderen waren een adenoom van de hypophyse, necroseverschijnselen, die post partum waren ontstaan of een craniofaryngioom aangetoond. In enkele gevallen was een zeldzame aandoening (bijvoorbeeld xanthomatosis) in het spel. Bij twee patienten met hypophysaire insufficiëntie werden tekenen van diabetes insipidus gevonden. Ook bij patienten, die in een uitgebreide publicatie van HORSTMANN (1949) zijn beschreven, kon in enkele gevallen diabetes insipidus worden aangetoond.

„... caractérisé par la débilité, la gracilité et la petitesse du corps; par une sorte d'arrêt de développement, qui porterait plutôt sur la masse de l'individu que sur un appareil spécial: en un mot des sujets atteints d'une juvénilité persistante qui retarde indéfiniment chez eux l'établissement intégral de la puberté.”

LORAIN (1871)

B. *Nadere uitwerking van de symptomatologie:*

a. Aangezien in vele gevallen de diagnose hypofysaire insufficiëntie pas post-mortaal werd gesteld, is gezocht naar kenmerken, die tijdens het leven de aandacht op dit ziektebeeld konden vestigen. Het was bekend, dat groeiachterstand een symptoom van vele aandoeningen kon zijn, die zowel op endocrien als niet-endocrien gebied konden liggen. Vooral bij kinderen met hypofysaire insufficiëntie werd het zonder uitzondering gezien. Hoewel in de medische literatuur pas aan het einde van de vorige eeuw voor het eerst publicaties verschenen, heeft het fenomeen „dwerg” sinds oeroude tijden de aandacht der mensheid getrokken. Enerzijds karakteriseert men de dwergen als bovennatuurlijke wezens, anderzijds ziet men ze als werkelijke specimen van levende wezens en dan speciaal van mensen.

In de gedachte van de Noordealpeanen schijnen dwergen veel meer een rol te hebben gespeeld, dan in de wereld van de mensen, die leefden in de omgeving van de Middellandse Zee. Zowel in de Bijbel als in de klassieke Griekse literatuur schijnen dwergen niet te worden genoemd, maar spelen juist reuzen een belangrijke rol (Goliath, titanen, cyclopen). In de oude Noordse mythen wordt verondersteld, dat de dwergen in heuvels leven en dat ze heksenmacht bezitten. Bij deze wezens worden in het algemeen geen andere difformiteiten beschreven. Hun humeur is wisselend: soms zijn ze, als hun „minderwaardigheidscomplex” doorschemert, slecht gemutst. Op andere momenten blijken ze vriendelijk en hulpvaardig te zijn: Men ziet een dergelijke wisselende stemming gedemonstreerd in het beroemde verhaal van Sneeuwwitje en de zeven dwergen.

Het is moeilijk om uit te maken, hoe de interesse van de Noord-europese bevolking in dwergen is ontstaan. Deze mensen zijn over het algemeen lang en kleine mensen hebben er vermoedelijk meer

de aandacht getrokken dan elders. Bovendien grenst het woongebied der Noordeuropeanen aan de vestigingsplaatsen van het Europese dwergvolk, de Lappen. Voorts spelen vermoedelijk klimaatinvloeden een rol. De rachitische dwerg zal in vroeger tijden in Noordse streken, waar minder zonneschijn is, meer zijn gezien, al zal het gebruik van visolie, het vitamine D gebrek meestentijds wel hebben gecompenseerd.

In de Romeinse tijd en in de Middeleeuwen bestond een rationeler belangstelling voor dwergen. Het was een uiting van een grote interesse voor de natuur en zijn gebreken. Men ziet deze, naar hedendaagse begrippen, ontaarde belangstelling in het optreden van hofdwergen. Elk hof van aanzien verzamelt deze wezens en er wordt met hun voortplanting geëxperimenteerd.

In de wetenschappelijke publicaties, die over dwerggroei handelen, is men het over de lichaamsafmetingen in verhouding tot die van normalen in het algemeen wel eens. Theoretisch is het zo, dat hypofysaire dwergen redelijk geproportioneerd blijken te zijn. De afzonderlijke lichaamsdelen hebben onderling dezelfde proporties als die van hun normale leeftijdgenoten. Omdat de groei trager geschiedt dan normaal, worden de proportieveranderingen die normaliter optreden minder bereikt. Voor de hypofysaire dwerg geldt, dat de proporties op de kinderleeftijd ongeveer gelijk zullen zijn aan die van hun normale leeftijdgenoten. De divergentie wordt echter sterker naarmate de leeftijd vordert. Dit impliceert, dat de lichaamsafmetingen bij de hypofysaire dwerg een kinderlijk karakter behouden. Bij de geboorte zijn de lichaamsafmetingen meestal normaal. In de eerste levensjaren wordt de groeiachterstand duidelijker (HORSTMANN, 1949).

b. Voor het verkrijgen van een beter inzicht in de diagnostiek werden bepaalde laboratoriumbepalingen aanbevolen. Men was daarbij gehinderd, omdat bepalingen van door de hypofyse afgescheiden produkten in het bloed, voor klinisch gebruik ongeschikt waren. Anders was het gesteld met de bepaling van gonadotroop hormoon in de urine, waarvan voor de uitscheiding in verschillende leeftijdsgroepen standaardwaarden waren bepaald. Voor de waardering van de afscheiding van antidiuretisch hormoon, thyreo-troop hormoon en ACTH was men derhalve aangewezen op de bepaling van de functie van het eindorgaan. Zo werd, aangezien thyreo-

troop hormoon de schildklierfunctie beïnvloedt, getracht aan de hand van functieproeven met betrekking tot de schildklier, een inzicht in de functie van het orgaan te verkrijgen.

In de meeste gevallen van secundaire hypothyroïdie was er geen meetbare uitscheiding van gonadotroop hormoon in de urine (VAN ARSDEL, 1956) in tegenstelling tot de primaire hypothyroïdie, waarbij meestal wel enige gonadotroop hormoonuitscheiding werd gevonden. Overeenkomstig de studies van SCHWARTZER (1940) wordt waargenomen, dat de gonadotrope functies niet steeds afwezig zijn. Het is niet onmogelijk, dat er enig herstel plaats vindt en dat de uitscheiding positief wordt, nadat deze enige tijd negatief is geweest. Ter differentiëring van primaire en secundaire hypothyroïdie tesamen met een verlaagde uitscheiding van gonadotroop hormoon kan men na toediening van thyroxine waarnemen, dat bij primaire hypothyroïdie de gonadotroop hormoonexcretie vermeerderd. Bestaat er een secundaire hypofunctie van de schildklier, dan is dit meestal niet het geval. Eenzelfde moeilijkheid doet zich voor, wanneer de bijnierfunctie wordt beoordeeld, als een hypofunctie van de schildklier bestaat (PAULL, PHILIPS, 1954). Verbetert de bijnierfunctie na toediening van thyroxine, dan was de bijnierdeficiëntie wellicht niet primair en was de mogelijkheid tot ACTH produktie wel voldoende.

1. De waarde van de bepaling van het basaal metabolisme werd bij patienten met een secundaire hypothyroïdie gemiddeld ongeveer even laag gevonden als bij een primaire hypothyroïdie. Een verlaging van het basaal metabolisme werd ook wel gezien bij verschijnselen van een verminderde bijnierschorsfunctie. Na toediening van substitutieprodukten kon deze daling te niet worden gedaan.

2. Het serumcholesterol bleek bij meer dan de helft van de volwassen patienten van VAN ARSDEL, WILLIAMS (1956) tussen de 100 en de 200 mg<sup>0</sup>/<sub>100</sub> te zijn. Bij de primaire hypothyroïdie lag dit gehalte steeds boven de 200 mg<sup>0</sup>/<sub>100</sub>. Het was de auteurs echter opgevallen, dat ook bij enkele patienten met tekenen van secundaire hypothyroïdie het cholesterolgehalte hoger dan 200 mg<sup>0</sup>/<sub>100</sub> was gevonden. Het is niet duidelijk, hoe het in het algemeen normale cholesterolgehalte kan worden verklaard. Vermoedelijk is het wel zo, dat enige schildklierfunctie gehandhaafd blijft, ook al ontbreekt de stimulerende invloed die van de hypophyse uitgaat. Het is een vondst

van ENTERMAN, CHAIKOFF, REICHERT (1942), dat na wegname van de hypophyse het gehalte van lipiden in het bloed maar weinig stijgt, terwijl dit wel gebeurt na wegname van de schildklier.

3. In het algemeen wordt het protein-bound iodinegehalte in het bloed normaal gevonden. Ook dit feit suggereert, dat de schildklierfunctie gedeeltelijk intact blijft. (SKANSE, 1953). Ook PETERS c.s. (1954) vonden, dat bij patienten met secundaire hypothyroïdie het verlaagde basale metabolisme slechts weinig correleerde met het gehalte van het aan eiwit gebonden jodium in het serum.

4. De opname van jodium 131 in de schildklier is bij de primaire hypothyroïdie in het algemeen lager dan bij de secundaire vorm (PERTOFF, LEVY, DESPOPOULOS, 1951, BISHOPRIC, GARRETT, NICHOLSON, 1955). Na toediening van thyreotroop hormoon ontstond een toename van de opname van jodium in de schildklier. Werd dit hormoon gegeven aan patienten met primaire hypothyroïdie, dan vermeerderde de opname van jodium niet of heel weinig. De eventueel aanwezige resten van het schildklierweefsel werden in een dergelijk geval reeds maximaal gestimuleerd.

QUERIDO, STANBURY (1950) namen waar, dat bij een patient met primaire hypothyroïdie wél een reactie na thyreotroop hormoon-toediening optrad. De auteurs vermoedden zelf echter, dat hier toch een hypophysair defect heeft bestaan: Hun aanvankelijke diagnostiek werd n.l. niet door een anatomisch onderzoek gesteund. Het was echter mogelijk, dat wanneer hypopituitarisme bestond, de schildklieracini bijna volledig afwezig waren.

Een dergelijke situatie doet zich voor als de schildklier fibrotisch is geworden. Door SHEEHAN, SUMMERS (1949) werd deze toestand bij verscheidene patienten gerapporteerd; men veronderstelt, dat een schildklier, die enige tijd niet is beïnvloed door thyreotroop hormoon, te zijner tijd fibrotisch wordt en niet meer in staat is om op toediening van thyreotroop hormoon met een vermeerderde activiteit te reageren.

Om een indruk te verkrijgen van de secretie van ACTH werd getracht de functie van de bijnier te beoordelen.

5. Voor het stellen van de diagnose hypophysaire insufficiëntie werd door FRASER, SMITH (1941) de uitscheiding van 17-ketosteroiden in de urine gebruikt. Deze uitscheiding werd verlaagd gevonden. De waarnemingen van VAN ARSDEL (1956) waren dienover-

eenkomstig. Deze waarden demonstreerden dus dat de vorming van androgene stoffen in de bijnier en de gonaden te kort schoten. Zeer zelden werd waargenomen, dat de ziekte gepaard kon gaan met symptomen van de ziekte van Addison.

In de laatste tijd is een test beschreven, waarbij in aansluiting aan het toedienen van stoffen, die de synthese van bepaalde bijnierschors-hormonen remmen, de capaciteit tot de secretie van ACTH kan worden nagegaan aan de hand van de meting van de mate van excretie van de verschillende afbraakprodukten van bijnierschors-steroiden in opeenvolgende urineporties. De test lijkt, voorzover deze momenteel valt te beoordelen, voor het klinische en experimentele onderzoek van grote waarde te worden. (GOLD, DIRAIMONDO, FORSHAM, 1960).

6. Aangezien bleek, dat de hypophyse een belangrijke functie heeft in de koolhydraatstofwisseling, werd als hulpmiddel voor de diagnostiek de insuline- en glucose belastingscurven genoemd. De insuline-tolerantiecurve is echter potentieel gevaarlijk. Het schijnt geen zeldzaamheid te zijn, dat tengevolge van de toediening van insuline aan deze voor insuline uiterst gevoelige individuen de dood is opgetreden. De betreffende waarde van deze belastingstesten blijkt uit een publicatie van OELBAUM (1952). Bij twee van de zes patienten met hypophysaire insufficiëntie werd vastgesteld, dat enige tijd na de toediening van insuline, na de gebruikelijke daling, weer een stijging van het bloedsuiker volgde. Trouwens in de publicatie van FRASER, SMITH (1941) waarin deze test werd gelanceerd, is reeds op toestanden gewezen waarbij de bepalingen hun waarde verliezen. Wanneer infecties en leveraandoeningen bestonden, was de test moeilijk te interpreteren.

De waarde van de glucose tolerantietest geeft volgens WILKENS verwarrende en teleurstellende resultaten. Het verloop van de curve hangt af van de toestand van het lichaam, waaraan het zich heeft aangepast. Bovendien heeft de samenstelling van de voeding een duidelijke invloed. BRIDGE, MULHOLLAND menen, dat het juist is 3 dagen tevoren een dieet te geven, waarbij de calorieën zijn opgebouwd uit 15 % eiwit, 35 % vet en 50 % koolhydraten.

7. SIMMONDS (1914) sprak bij ernstige gevallen van hypophysaire insufficiëntie over „fatal cachexia”.

Ook SILVER (1933) vond cachexie tesamen met hypogonadisme

essentiële symptomen. Rapporten naar aanleiding van een onderzoek, dat na de dood werd ingesteld, bevestigt deze beoordeling echter niet. (FAHR 1918, REYE 1926, BRATTON, FIELD 1934). Ook LICHTWITZ (1922) ontkent, dat cachexie een essentieel punt in de diagnostiek is. Wel werd bij autopsie soms gevonden, dat de organen kleiner waren dan normaal (FARQUEHARSON, BELT, DUFF, 1939, SILVER, 1939). Vermoedelijk is het ziektebeeld gekenmerkt door een algemene „atrofie”, zonder dat er een klinisch herkenbare cachexie bestaat.

8. In tegenstelling tot de oorspronkelijke beschrijving van LORAIN is het de ervaring van de meeste auteurs, dat het intellect bij de meeste patienten met hypophysaire insufficiëntie redelijk is. Meestal zijn ze in staat om lichte werkzaamheden te doen. Naast het behouden van de kinderlijke lichaamsproporties en een kinderlijk uiterlijk treden energieverlies en traagheid op. De ernst van deze verschijnselen is in het algemeen evenredig met de ernst en de tijdsduur van de aandoening. In de meeste gevallen bestaat er enige anorexie en obstipatie en zijn de mensen spoedig gedeprimeerd en prikkelbaar. Deze eigenschappen zijn echter wellicht exogeen geïnduceerd onder invloed van hun „sociale status”, zodat men deze symptomen niet als uitingen van het ziekteproces mag zien. Op de duur vertonen deze mensen vervroegd intredende ouderdomsverschijnselen. Het belangrijkste symptoom dat optreedt, wanneer de aandoening vóór de puberteit ontstaat, is de groeiachterstand. Daarnaast kan men nog allerhande andere specifieke verschijnselen waarnemen. De dunne beharing, neiging tot hypoglycemie, ijzer- en leverrefractaire anemie en hypotensie behoren hiertoe.

9. Een onvoldoende functie van de hypophyseachterkwab kan zich uiten in het ontstaan van diabetes insipidus. Dit is vooral duidelijk geworden sinds VON FARM (1913) en VON DER VELDEN (1913) onafhankelijk van elkaar publiceerden, dat toediening van waterig extract van de neurohypophysis aan patienten met diabetes insipidus een evidente diuresedaling veroorzaakte.

De voornaamste symptomen van de diabetes insipidus zijn de polyurie en de polydipsie. Meestal is dan de urineproductie bij kinderen tussen 6-10 liter per dag.

Bij toestanden van polyurie, op basis van andere ziekteprocessen dan diabetes insipidus, is de hoge diurese nooit zo sterk uitgesproken.

Het optreden van enuresis kan het eerst de verdenking op het ziektebeeld wekken. Daarnaast treedt ook vermoeidheid, prikkelbaarheid en vermagering op. In het algemeen ontstaat geen dehydratie, omdat het vele drinken het vochtverlies compenseert. Bij het jonge kind komt de dehydratie wel sterk naar voren; deze toestand gaat gepaard met temperatuurverhoging en tekenen van insufficiëntie van de circulatie. Serumconcentraties van Natrium tot 160-170 m aeq. per liter en Chloor tot 142 m aeq. per liter kunnen voorkomen (WILKENS, 1958).

De etiologie van de diabetes insipidus is een deficiënte- of ontbrekende vorming van antidiuretisch hormoon (ADH). Bij de nephrogene diabetes insipidus is de niertubulus niet in staat om op antidiuretisch hormoon te reageren. Wanneer zowel de vóór- als achterkwab gelegeerd zijn, ontstaat meestal geen diabetes insipidus. Wordt echter substitutie therapie in de vorm van bij voorbeeld cortison, ingesteld, dan kunnen de symptomen ervan wel tot uiting komen. (DINGMAN, 1958). De deficiënte hormoonvorming kan berusten op tumoren, ontstekingsprocessen in cerebro, chronische ontstekingen en zeldzame aandoeningen als xanthomatosis. Vaak echter, blijft de etiologie duister.



## *Hoofdstuk II.*

### OVERZICHT OVER DE FYSIOLOGIE VAN HET HYPOTHALAMISCHE-HYPOPHYSAIRE SYSTEEM. DE INVLOED VAN DE OP DE KINDERLEEFTIJD BELANGRIJKE HORMONEN OP DE EINDORGANEN.

#### A. Bouw van de hypothalamus en de hypofyse.

De hypothalamus vormt de bodem en een gedeelte van de laterale wand van de derde ventrikel en is ventraal van de thalamus gelegen. De hypofyse is door middel van een trechtervormige steel (infundibulum) aan de hypothalamus bevestigd. De hypothalamus bestaat uit een mediaal gelegen gedeelte, waarin naar verhouding veel kernen zijn gelegen, en een lateraal deel, waarin zich vele longitudi-

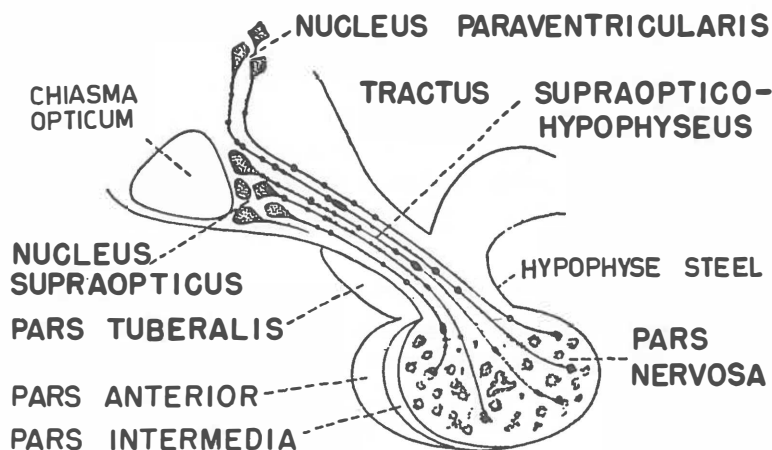


Fig. 1. Schematisch overzicht van het hypothalamische-hypophysaire systeem (volgens Scharrer, Scharrer).

naal verlopende vezels en weinig, verspreid gelegen zenuwcellen bevinden. In het mediale deel zijn de zenuwcellen min of meer gegroepeerd. De meeste cellen zijn klein en dikwijls is de groepering

niet scherp begrensd. De nucleus supraopticus vormt hierop een uitzondering. Het is een kern, die bestaat uit grote, dicht bij elkaar gelegen cellen, zodat ze als een afzonderlijke formatie duidelijk te herkennen is. Naast deze grote kern ligt in het voorste gebied van de hypothalamus eveneens de op overeenkomstige wijze gebouwde, nucleus paraventricularis. Het vergrote bovineinde van het infundibulum wordt eminentia mediana genoemd. Het vormt een klein gedeelte van de bodem van de derde ventrikel. Aan de andere zijde gaat het infundibulum over in de pars nervosa (achterkwab) van de hypofyse (fig. 1).

De structuur van de eminentia mediana, de hypofysesteel en de pars nervosa komt overeen. De drie formaties worden tezamen de neurohypophysis genoemd. Ze bevatten gemodificeerde neuroglia-cellen, die pituicyten worden genoemd.

CAJAL beschreef in 1894 als eerste het bestaan van een nerveuze verbinding tussen een kern, die achter het chiasma opticum was gelegen en de hypofyseachterkwab.

De axonen van de cellen van de nucleus supraopticus en paraventricularis gaan via de hypofysesteel naar alle delen van de neurohypophysis. De belangrijkste zenuwbaan in de hypofysesteel is, zowel in functioneel als anatomisch opzicht, de verbinding van de nucleus supraopticus en paraventricularis met de neurohypophysis. Er zijn wellicht geen vezels, die eindigen in de pars distalis. (zie echter METUZALS 1954). Hoe de zenuwvezels precies eindigen is niet bekend, maar vermoedelijk bevinden de uiteindelijke vertakkingen zich in de perivasculaire gebieden. (VAQUEZ LOPEZ, 1942, GREEN, 1951).

De hypofyseachterkwab ontstaat als een uitstulping van het embryonale diencephalon. Tegen de achterkwab ligt het klierge-deelte van de hypofyse (adenohypophysis), die bestaat uit pars distalis, pars tuberalis en pars intermedia. De adenohypophysis is ontstaan uit een uitstulping van het epitheel van het dak van de mondholte (zakje van Rathke).

In de pars distalis liggen groepen epitheelcellen in netvormig bindweefsel, waartussen zich relatief wijde vaatsinussen bevinden. De cellen, die in staat zijn bepaalde kleurstoffen op te nemen, worden voor de hormoonsecretie verantwoordelijk gesteld.

De zenuwverbindingen tussen de hypothalamus en andere delen

van de hersenen zijn talrijk. Deze verbindingen zijn meer in detail beschouwd, sinds bleek, dat de hypothalamus essentieel was bij de instandhouding van een groot aantal voor het lichaam belangrijke functies, en sinds bleek dat er een correlatie zou kunnen bestaan tussen bij voorbeeld de volgende waarnemingen:

- a. het bestaan van vele verbindingen van de hypothalamus en de thalamus met de cerebrale cortex en omgekeerd.
- b. de nauwe relatie in functioneel opzicht, die bestaat tussen de hypothalamus, neuro- en adenohipofysis.
- c. het duidelijk waarneembare effect, dat werd waargenomen na toediening van bepaalde prikkels ten opzichte van de secretie van verschillende vóór- en achterkwabhormonen.
- d. de opvallende endocrinologische veranderingen, die optreden, nadat bepaalde operaties zijn uitgevoerd.

*Bloedvoorziening (fig. 2):*

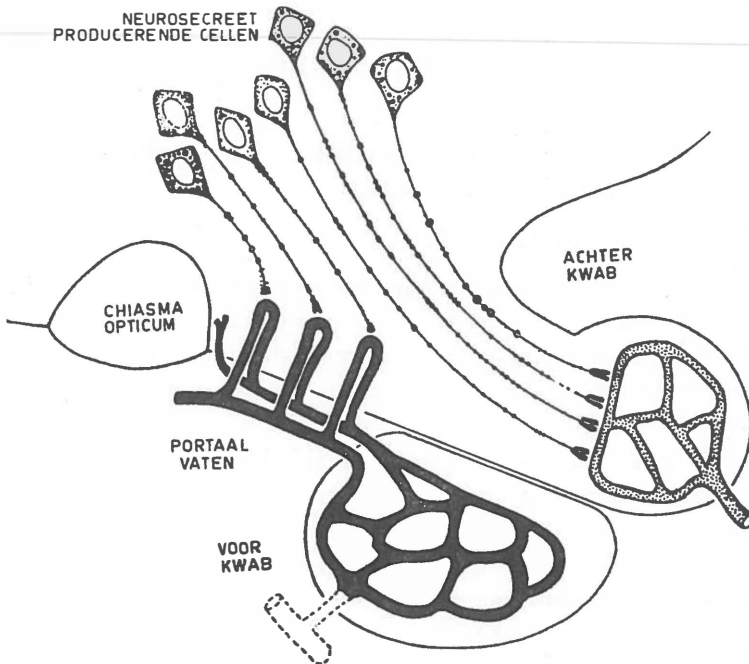


Fig. 2. Schematisch overzicht van het hypothalamische-hypofysaire systeem. Capillaire lisjes treden in contact met de vezels van neurosecret producerende cellen (volgens Scharrer en Scharrer).

Het hypophysaire portale systeem is opgebouwd uit kleine zijtakken van de circulus arteriosus. Deze vaten voorzien een gebied in de pars tuberalis van de adenohypophysis. Vanuit de plexus ontstaan vele kleine capillaire lisjes die het weefsel van de eminentia mediana binnengaan, waar ze mogelijkwijze in contact treden met de eindigingen van de supraoptico-hypophysaire en paraventriculo-hypophysaire vezels. Ter plaatse wordt dan de primaire plexus gevormd. De eminentia mediana is door de aanwezigheid van deze kleine capillaire lisjes, rose gekleurd in tegenstelling tot de grijze- of witte kleur van het aansluitende gebied. Het bloed van deze primaire plexus loopt naar de vrij grote portale venen, die gelegen zijn op de vóór- en achterzijde van de hypofysesteel. Vanuit deze portale vaten wordt het bloed over de sinussen verdeeld van de pars distalis van de adenohypophysis. Het is niet duidelijk of de arteriële bloedvoorziening van de adenohypophysis alleen vanuit dit portale vaatsysteem plaats vindt, of dat er ook nog een directe arteriële voorziening bestaat. De pars posterior heeft ook een zelfstandige arteriële en veneuze voorziening, die gescheiden is van de bloedvoorziening van de andere delen van de hypofyse.

B. Ontwikkeling van de gedachte, dat de functie van de hypothalamus en de hypofyse samenhangt.

#### *Hypothalamus-Achterkwab:*

Over de vormingsplaatsen van het antidiuretisch hormoon heeft lange tijd veel twijfel bestaan. HERRING veronderstelde in 1908, dat er basophile cellen van de pars intermedia naar de achterkwab zouden migreren. In 1930 beschreef BUCY als eerste de in de neurohypophysis gelegen pituicyten. GERSH (1939) nam in deze cellen druppels waar, die in staat waren bepaalde kleurstoffen op te nemen en veronderstelde op grond daarvan dat de secretie in de cellen van de neurohypophysis plaats vond. Bij het later uitgevoerde microscopisch onderzoek konden geen veranderingen worden gevonden, die er op wezen, dat antidiuretisch hormoon ter plaatse werd gevormd (PICKFORD, O'CONNER, HARRIS).

In 1938 vonden FISHER, INGRAM en RANSON, dat de pars posterior van de neurohypophysis atrofisch werd, wanneer lesies waren

aangebracht in de supraoptische-hypophysaire zenuwbaan. De achterkwab bevatte dan weinig antidiuretische en oxytotische activiteiten. Deze waarneming bevestigde dus het belang van de hypothalamische neuronen. De veronderstelling luidde, dat hypothalamische centra een stimulerende invloed hadden, op de secernerende cellen van de hypophyse-achterkwab.

SCHARRER had de mogelijkheid geopperd, dat bepaalde zenuwcellen, gelegen in het centraal zenuwstelsel, in staat waren om hormonen te produceren. In 1951 vonden BARGMANN en SCHARRER dat er cellen in de hypothalamus gelegen waren, die achterkwabhormonen produceerden. Deze hormonen zouden langs de axonen van de tractus supraoptico-hypophyseus worden getransporteerd. Tevoren was reeds opgemerkt, dat volgens GOMORI te kleuren materiaal zich eveneens langs de axonen bewegen kan. (BARGMANN, 1949, PALAY), wanneer de hypophysesteel werd doorgesneden, dan hoopte het kleurbare materiaal zich proximaal van de lesie op. (HILD, 1951). Dit neurosecreet bevatte de achterkwabhormonen. Vermoedelijk was het dus zo, dat het neurosecreet via de tractus supraoptico-hypophyseus naar de achterkwab ging, waar het werd opgeslagen of van waar het aan de bloedbaan kon worden afgegeven. (E. SCHARRER, B. SCHARRER, 1954). Deze bloedvaten werden door het neurosecreet omgeven, dat zich aan de zenuweindigingen van de tractus bevond (HAIR, 1938, VAQUEZ-LOPEZ, 1942, BODIAN 1951, GREEN, 1951).

Dat de kleurstof inderdaad een substantie kleurt, waaraan het hormoon is gebonden, mag volgen uit de studie van LEVEQUE en SCHARRER (1953), die vinden, dat tijdens dehydratie of infundering van hypertone zoutsolutie de hoeveelheid kleurbaar materiaal in de neurohypophysis daalt. Na toediening van water, is wederom meer kleurbaar materiaal aantoonbaar. Er is een zeker parallelisme tussen de vrijmaking van het aantal eenheden antidiuretisch hormoon en het gehalte van de Gomori kleurstof. Een dergelijke correlatie is er ook als de hypophysesteel wordt doorgesneden (HILD-ZETLER, 1953).

### *Samenhang hypothalamus en hypophysevoorkwab.*

In 1933 veronderstelden HINSEY en MARKEE dat de zenuwverbinding, die tussen de hypothalamus en de hypophyseachterkwab bestaat, de achterkwab activeerde. Van daaruit zou dan de voorkwab worden

beïnvloed door middel van een hormonale transmissie. Enige tijd later meende FRIEDGOOD (1936), dat de voorkwab gestimuleerd zou worden door adrenaline-achtige stoffen, die aan het einde van de vezels van de sympaticus in de klier zouden vrijkomen. Een andere mogelijkheid was, dat deze stoffen in de hypothalamus zouden worden afgescheiden, om van daaruit de voorkwab te bereiken via de portale circulatie in de hypofysesteel. Aangezien de nerveuze voorziening van de hypofysevoorkwab bijzonder gering is, opperden BROOKS en HARRIS (1937, 1938) eveneens de mogelijkheid, dat de prikkeloverdracht van de hypothalamus of de neurohypophysis, naar de adenohipophysis langs humorale weg plaats vond. Een dergelijke veronderstelling werd pas een tiental jaren later gesteund door vondsten van GREEN en HARRIS (1947), die aan de hand van microscopisch onderzoek vaststelden, dat het bloed van het tuber cinerium naar de adenohipophysis stroomde en niet, zoals vroeger gedacht werd, in omgekeerde richting.

Dat de hypothalamus en de hypofyse zeer nauw samenhangende delen zijn, werd nog eens onderschreven door MARKEE, SAWYER, HOLLINSHEAD (1946), HARRIS (1948), DE GROOT, HARRIS (1950): Elektrische prikkeling van bepaalde, in de hypothalamus gelegen structuren, veroorzaakte een verandering van de secretie van gonadotrope- en adrenocorticotrope hormonen uit de adenohipophysis, terwijl directe stimulering van de voorkwab niet in een dergelijke verandering resulteerde. Ook deze vondsten pleitten ervoor, dat de hormoonsecretie onder humorale invloeden stond en dat de secretomotorische innervatie minder waarschijnlijk was.

In 1950 vond HARRIS, dat wanneer de hypofysesteel werd doorgesneden, de secretie van bijvoorbeeld gonadotrope hormonen in de voorkwab sterk verminderde. De portale circulatie herstelde zich echter snel en tegelijk daarmee kwam de hormoonsecretie weer op gang. Een dergelijke samenhang is door vele onderzoekers gesteund (HARRIS, JACOBSON, 1950, DE GROOT, 1952, THOMSON, ZUCKERMAN, 1953, BROWN-GRANT, HARRIS, REICHLIN, 1954, DONOVAN, HARRIS, 1954, HARRIS, JOHNSON, 1959).

Een andere belangrijke steun voor de veronderstelling, dat de adenohipophysis onder invloed van andere centra staat, is de waarneming, dat wanneer transplantatie van het klierdeelte uit

de sella turcica wordt toegepast, er slechts een zeer geringe hypophysaire functie overblijft ondanks een goede vascularisatie. Wordt het echter onder de hypothalamus geplaatst, dan vindt de vascularisatie plaats door de portale vaten en komt de normale functie na enige tijd weer op gang.

Uit de gerefereerde literatuur mag blijken, dat het portale vaat-systeem nodig is, om een normale klieractiviteit te handhaven. Hoe nu een dergelijk effect tot stand komt, is een vraag, die men zich kan stellen. Vermoedelijk komen vanuit zenuwvezels bepaald stoffen vrij, die in de eminentia mediana in de primaire plexus worden losgelaten. Deze substantie zou in staat zijn, de activiteit van de cellen van de pars distalis te prikkelen of tegen te gaan.

Het is bekend, dat verschillende aandoeningen van de hersenen, vooral wanneer ze gelocaliseerd zijn in de buurt van de middelste schedelgroeve, endocriene stoornissen kunnen doen ontstaan. Soms wordt de hypophyse of de steel van de hypophyse hierdoor direct aangetast. Veelal wordt de hypothalamus geïdendeerd, hetgeen geschiedt, doordat bijvoorbeeld ruimteinnemende processen in de hypothalamus doorgroeien, of doordat, onder invloed van dergelijke processen, druk op dit hersendeel wordt uitgeoefend.

De effecten die optreden kunnen zijn:

- a. Stimulering of vermindering van de secretoire activiteit van de hypophysevoorkwab.
- b. Beïnvloeding van de secretie van de producten, die door de hypophyseachterkwab worden afgescheiden.
- c. Directe beïnvloeding van organen in de periferie via het autonome systeem. Hieronder valt de invloed, die van de hypothalamus uitgaat op de hartwerking, darm- en blaas musculatuur, huidvaten en dergelijke. Klinische observatie heeft tot de conclusie geleid, dat toestanden van dwerggroei, versnelde of vertraagde ontwikkeling van de sexualiteit, diabetes insipidus en andere stoornissen op endocrien terrein, door lesies van de hypothalamus of de hypophysesteel kunnen worden veroorzaakt.

#### *Rijping van het hypothalamische-hypophysaire mechanisme:*

Uit onderzoeken van JOST is gebleken, dat de endocriene klieren in staat zijn om activiteiten te ontplooiën aan het einde van

de foetale periode. Volgens WELLS (1948), KITSCHHELL, WELLS (1952) is echter het mechanisme, dat de activiteit van deze klieren regelt op veranderingen van het milieu externe niet onwikkeld, voor de geboorte heeft plaats gevonden.

### C. Activiteit van de hypothalamus-neurohypophysis.

Volgens onderzoeken van VAN DIJKE, ADAMSON, ENGEL (1955) is het gehalte van vasopressine en oxytocine bij menselijke neonaten in de hypothalamus even hoog. Bij foeten is dit gehalte sterk afhankelijk van de duur van de graviditeit; in het algemeen is het vasopressine gehalte hoger. Dit laatste geldt eveneens voor volwassen dieren.

Pasgeboren dieren concentreren hun urine niet in dezelfde mate als volwassen dieren, wanneer de vochtopname wordt verminderd (MC CANCE, YOUNG, 1941, HELLER, 1944). Dit kan komen omdat de niertubuli minder gevoelig voor antidiuretisch hormoon zijn of omdat de loslating van antidiuretisch hormoon, die wordt opgewekt door veranderingen in de osmotische druk van het bloed, in mindere mate plaats vindt. Vermoedelijk spelen beide factoren een rol. HELLER vond een verminderde gevoeligheid van de nier van de pasgeborene als antidiuretisch hormoon werd geïnjecteerd. Voorts werd gevonden, dat de neurohypophysis aanzienlijk minder antidiuretisch hormoon bevatte, dan de klier van de volwassene (HELLER, 1947, HELLER, ZAIMIS, 1949). In overeenstemming met deze waarnemingen is, dat het kleurbare materiaal in de neurohypophysis van de rat niet eerder verschijnt, dan na de geboorte (DAWSON, 1953) en dat een residu van 5 % van de antidiuretische functie van de neurohypophysis normaliter reeds voldoende is, om de urineproductie binnen normale perken te houden. Hoewel bij pasgeborenen het hormoongehalte lager is dan bij volwassenen is het zeker niet laag genoeg om de geringe concentratie van de urine bij pasgeborenen te verklaren, zodat men mag aannemen, dat er ook een verminderde gevoeligheid van de tubuluscel voor antidiuretine zal bestaan.

### *Begin van de activiteit van het hypothalamische-adenohypofysaire systeem:*

Het effect, dat onder invloed van „stress” op de loslating van



ACTH ontstaat, wordt bij pasgeborenen niet waargenomen. JAILER (1950) vond, dat wanneer pasgeboren- en jonge ratten aan koude werden blootgesteld, tot de 16e dag geen loslating van ACTH plaats vond. De auteur verklaart dit verschijnsel, door aan te nemen, dat de ontwikkeling van de zenuwbanen van de hypothalamus (nog) niet volledig is. THOMSON, BLOUNT (1954) veronderstellen dat de prikkeloverdracht tussen de plaats van receptie en de plaats van loslating van ACTH is onderbroken. Onderzoekingen bij menselijke pasgeborenen zijn uiteraard weinig verricht. Het effect van prikkeling van het centrale zenuwstelsel op de loslating van ACTH bij pasgeborenen, is niet bekend.

Vermoedelijk kan men dus wel zeggen, dat de activiteit van vele endocriene klieren reeds begint gedurende het foetale leven. Pas wanneer de geboorte heeft plaats gevonden, komt het mechanisme in werking, waardoor het mogelijk is, dat deze activiteit door „invloeden van buiten” kan worden geregeld.

## GROEIHORMOON (SOMATOTROOP HORMOON)

Het is HUTCHINSON (1900) geweest, die veronderstelde, dat de hypophyse een centrum is, van waaruit onder meer de groei wordt gereguleerd. Nadien beschreef CUSHING (1912) het bestaan van een hypophysair hormoon, dat in staat was de skeletgroei te stimuleren. Dat het hormoon een algemene anabole werking heeft, is wel op de meest imponerende wijze gedemonstreerd bij de reus en bij de patient met acromegalie, waarbij een teveel aan groeihormoon wordt geproduceerd. Hoewel de groei van alle weefsels wordt gestimuleerd, wordt toch speciaal de proliferatie van het kraakbeen en het bot bevorderd. Bestaat er een onvoldoende productie van groeihormoon, dan betekent dit, dat het opgroeiende individu in groei achter zal blijven. De sluiting van de epiphysairlijnen vertraagt. Er is een verminderde activiteit van de osteoclasten en een verminderde afzetting van kalk. De vertraagde groei bij patienten met hypophysaire insufficiëntie zou ook het gevolg kunnen zijn van een deficiënte functie van de schildklier. TALBOT, SOBEL (1947) menen echter, dat bij patienten met een normale schildklierfunctie een deficiënte secretie van groeihormoon zou kunnen bestaan, terwijl MARTIN, WILKENS (1958), vinden, dat toediening van schildklierextract alleen weinig invloed heeft op de botontwikkeling.

Ook zónder het groeihormoon zouden de mogelijkheden tot groei voor de menselijke zuigeling voldoende zijn; zulks in tegenstelling tot het ontbreken van schildklierhormoon. (WILKENS, 1957, WILKENS, MARTIN, 1958). Na het tweede levensjaar wordt de groeiachterstand duidelijker, wanneer er een verminderde functie van de hypophyse bestaat.

Als gevolg van toediening van dierlijk groeihormoon aan de mens zijn groei en andere anabole effecten beschreven. (ENGELBACH, 1932, ENGELBACH, SCHAEFER, 1933, SHELTON e.a., 1934, 1936, 1936, TURNER, 1935, LAWRENCE, HARRISON, 1938, TAYLOR, 1938, BUCHANAN, BALLWEG, 1939, LOONEY, 1940, SCHAEFER, STRICKROOT 1940). De effecten treden pas op na toediening van zeer hoge doses, hetgeen het vermoeden wettigt, dat deze stof toch relatief onwerkzaam is (SHORR 1953, 1955, WEINER, BARTTER, 1958). Ook RABEN, 1959, vindt weinig effect, maar ziet wel allergische reacties en klachten

over lusteloosheid en dergelijke ontstaan. Het dierlijke hormoon wordt voor het klinische gebruik niet geschikt geacht.

Het menselijke groeihormoon is metabool actief, ook wanneer daarvan geringe hoeveelheden worden gegeven. Allergische reacties zijn niet beschreven. BECK e.a. (1957), vinden na toediening van groeihormoon aan een patient met hypophysaire insufficiëntie een retentie van stikstof, fosfor, kalium, calcium en natrium. Overeenkomstige bevindingen werden gedaan door PEARSON e.a. (1957), BERGENSTAL e.a. (1957), HENNEMAN e.a. (1958), RABEN, HOLLENBERG (1958), WEINER, BARTTER (1958), CRIGLER e.a. (1958). Ook bij normale individuen veroorzaakte het hormoon een retentie van bijvoorbeeld stikstof, fosfor en kalium. (IKKOS, 1958). Het gehalte van ureum in het bloed heeft de neiging om te dalen (BECK, 1957, PEARSON, 1957, RABEN, HOLLENBERG, 1958). Het toegediende preparaat bleek geen andere hypophysaire hormonen te bevatten. Wel werd er een toename van de uitscheiding van aldosteron waargenomen. De oorzaak daarvan is niet duidelijk (BECK, 1957).

---

#### *Invloed op de koolhydraatstofwisseling:*

In het algemeen ontstaan bij patienten met hypophysaire insufficiëntie, wanneer groeihormoon een duidelijk anabool effect veroorzaakt, géén veranderingen in de glucose-tolerantie (PEARSON e.a., 1957, GREENBERG e.a., 1958, D. H. HENNEMAN, 1958, RABEN, 1959). De glucose tolerantie vermindert als de dosering wordt opgevoerd (BECK, 1957). Toediening van het hormoon aan patienten met diabetes doet een ketosis, een stijging van het bloedsuikergehalte en een vermeerdering van de suikeruitscheiding in de urine ontstaan (GREENBERG, 1958, LUFT e.a., 1958). Vermoedelijk is het dus zo, dat de hoeveelheden groeihormoon, die, wanneer ze worden toegediend een anabool effect hebben (30-100  $\mu\text{g/kg/dag}$ ), bij diabetici een ketose doen ontstaan. Deze ketose gaat samen met hyperglycemie. Deze verandering treedt vermoedelijk niet op bij mensen, die geen diabetes hebben. Het is mogelijk, dat de ketosis ontstaat als gevolg van de toename van de mobilisatie van de niet veresterde vetzuren uit de vetdepôts.

### *Invloed op de vetstofwisseling:*

De toename van de mobilisatie en de verminderde vorming van vet onder invloed van groeihormoon, ontstaat vermoedelijk als gevolg van een effect van deze stof op de stofwisseling, waarbij onder anderen vetcellen worden geactiveerd (DOLE, 1956, GORDON, 1956, GREENBAUM e.a., 1957, WINEGRAD e.a., 1958). De mobilisering van vetzuren onder invloed van groeihormoon, wordt in negatieve zin beïnvloed door toestanden, die de vetafzetting bevorderen (opnemen van voedsel en dergelijke) en wordt gestimuleerd door toestanden, die ongunstig zijn voor de vetsynthese (vasten).

Er bestaat dus ook een regulatie van het gehalte van vetzuren in het plasma, onafhankelijk van de hypofyse (DOLE e.a., 1957). Voedseltoediening vermindert het effect van groeihormoon; variaties in de hormoonsecretie zijn dus niet nodig voor de controle van de snelheid, waarmee het vet wordt gemobiliseerd.

### *Invloed van de hypothalamus op de secretie van groeihormoon:*

Of de hypothalamus controle uitoefent op de secretie van het groeihormoon is slechts weinig bestudeerd. Er zijn enkele argumenten aangevoerd, die hiervoor zouden pleiten:

- a. Stoornissen in de functie van de hypothalamus veroorzaken dikwijls groeistoornissen.
- b. De veranderingen in de koolhydraatstofwisseling, die na hypofysectomie ontstaan, worden eveneens gezien, nadat bepaalde hypothalamische lesies zijn aangebracht. De lesies zijn vooral effectief, wanneer ze geplaatst zijn in het gebied van de nucleus paraventricularis. SPIRTOS, BOGDANOVE, HALMI, (1954) toonden aan, dat de verhoogde gevoeligheid voor insuline verminderde, wanneer groeihormoon werd toegediend.

Het vermoeden bestaat, dat evenals bij de secretie van ACTH, de verbinding van de hypothalamus met de neurohypophysis een rol speelt bij de beïnvloeding van het somatotrope hormoon (DEL VECCHIO, GENOVESE, MARTINI, 1958).

## HYOTHALAMUS, HYPOPHYSE, SCHILDKLIER.

Teneinde een indruk te krijgen over de afgifte van thyreotroop hormoon in de hypophysevoorkwab, wordt in de moderne literatuur gebruik gemaakt van het gedrag van radioactief jodium ten opzichte van de schildklier. Na resorptie van jodide in de dunne darm komt jodium in de circulatie, vanwaar het spoedig naar de weefsels diffundeert. Normaliter wordt het grootste deel in de schildklier opgenomen, waar het tot elementair jodium wordt geoxydeerd, waarna het aan tyrosine wordt gebonden. In de schildklier worden mono- en diiodotyrosine gevormd. Dit zijn producten die vermoedelijk door koppeling van de moleculen aanleiding kunnen geven tot het ontstaan van het eigenlijke schildklierhormoon (thyroxine, trijodothyronine); deze producten kunnen als thyreoglobulinen in het colloïd van de schildklier worden opgeslagen. De uit de schildklier losgelaten producten (hormonen en tussenproducten), worden in de perifere weefsels verbruikt of in het bloed afgebroken, waarna het vrijgekomen jodium opnieuw de kringloop door de schildklier kan beginnen.

Om de schildklierfunctie te waarderen is de opname van jodium nagegaan. Een andere mogelijkheid om deze functie te beoordelen is, door de snelheid na te gaan, waarmee het radioactieve materiaal uit de schildklier wordt losgelaten.

De snelheid en de mate van de jodiumopname hangt niet alleen samen met de activiteit van de klier. Deze opname wordt ook beïnvloed door de snelheid, waarmee jodium door de nier wordt uitgescheiden en het gehalte van jodium in het bloed. Deze laatste factoren zijn onder meer afhankelijk van het jodiumgehalte van de voeding.

BROWNGRANT, GIBSON (ongepubliceerd) vonden na toediening van J 131 een continue toename van de activiteit boven de schildklier, die verminderde na hypophysectomie of als tevoren thyroxine was gegeven. Na toediening van thyreotroop hormoon ontstond een toename van de jodium opname.

De functie van de schildklier werd aan de hand van de loslating van radioactief materiaal uit de schildklier beoordeeld door WOLFF, (1951), ALBERT, (1951), PERRY, (1951), BROWN-GRANT, VON EULER, HARRIS en REICHLIN (1954). Wanneer de totale hoeveelheid hormoon

in de klier constant blijft, geeft het verloop van de curve de hoeveelheid hormoon aan, die per tijdseenheid wordt afgescheiden.

De loslatingscurve wordt beïnvloed door recirculerend jodium, dat in de periferie vrijkomt als het hormoon wordt afgebroken. Het zou echter slechts een gering percentage van het uit de schildklier losgelaten jodium zijn, dat aan de recirculatie deelneemt. Hypophysectomie of de toediening van thyroxine vermindert de daling van de activiteit boven de schildklier.

De loslatingscurven hebben enig voordeel: Er worden betrekkelijk geringe veranderingen in de schildklieractiviteit mee gemeten. De loslating is minder afhankelijk van het jodiumgehalte van het bloed of van de uitscheiding via de nier.

#### *Invloed van thyreotroop hormoon op de schildklier:*

Thyreotroop hormoon stimuleert de activiteit van de schildklier en het veroorzaakt hypertrofie en hyperplasie. Het colloïdgehalte vermindert. Thyreotroop hormoon vermeerderd het vermogen van de schildklier om jodium op te nemen en te binden. De concentratie van het totale- en het aan eiwit gebonden jodium in de klier is gewoonlijk verminderd bij dieren, die thyreotroop hormoon krijgen, terwijl het gehalte in het serum is toegenomen.

Wanneer de hypofyse is weggenomen, vermindert de opname van jodium 131 in de schildklier tot enkele procenten van de jodiumopname in de normale schildklier van de contrôledieren. Ook de verhouding van de activiteit in de schildklier tot de activiteit in het plasma veranderde sterk ten gunste van de plasmaactiviteit. De formatie van thyreoglobulinen werd eveneens tot een laag niveau teruggebracht, wanneer de hypofyse ontbrak (TAUROG, TONG, CHAIKOFF, 1958). Bij een nader onderzoek bleken de thyreoglobinen zeer weinig thyroxine en andere thyroninen te bevatten. Het gehalte aan jodotyrosinen bleek echter normaal of zelfs meer dan normaal. In het plasma van deze hypofyseloze dieren werd geen jodium 131-houdend thyroxine aangetoond. Werd thyreotroop hormoon toegediend, dan veranderde het abnormale verdelingspatroon van de jodiumhoudende producten in de thyreoglobulinen spoedig. Schildklieren van dieren zonder hypofyse, die na toediening van thyreotroop hormoon werden verwijderd, vertoonden in vitro een groter ver-

mogen om jodide te concentreren, dan de schildklieren van contrôle-dieren.

#### *Regulering van de secretie van thyreotroop hormoon:*

Dikwijls is als oorzaak voor een toestand van hyperthyroïdie, het ondergaan van een „psychische schok” beschreven. Volgens THOMPSON (1948) is de overactiviteit van de schildklier het gevolg van een vermeerderde hypophysaire stimulatie, die weer het gevolg is van een hypothalamische stoornis. Ook uit experimenten blijkt, dat de regulering van de schildklieractiviteit via het centrale zenuwstelsel gebeurt.

Zo bleek, dat het blootstellen van dieren aan licht, de schildklieractiviteit veranderde (PUNTRIANO, MEITES, 1951). BROWN-GRANT onderzocht het effect van kou op de loslating van jodium 131-houdend materiaal uit de schildklier. De schildklieractiviteit vermeerderde.

In het algemeen werd echter gevonden, dat onder invloed van stress de opname van J 131 verminderde (WILLIAMS, JAFFE, PASCHKINS, KEMP (1949), CANTAROW, EBERHARD, BOYLE (1950), BOCHORCH, TIMIRAS (1951), MIDDLESWORTH, BERRY (1951). Bij de interpretatie van deze gegevens werd echter gesteld, dat onder invloed van stress eveneens een activering van de bijnierschors optrad. Cortison verhoogt de uitscheiding van J 131 door de nier (BOGOROCH, TIMIRAS, 1951, INGBAR, 1953). De vermindering van de opname van jodium kan dus het gevolg zijn van het jodiumverlies via de nier. De verlaagde schildklieropname behoeft dus niet het gevolg te zijn van een verminderde activiteit van de schildklier. Ook BROWN-GRANT, HARRIS, REICHLIN (1954) onderzochten het effect van emotionele- en fysieke stress op de schildklieractiviteit. Ze vonden een vermindering van deze activiteit, die ongeveer overeenkwam met het effect van thyroxine injecties.

De veranderingen in de loslating van J 131 ontstonden na een latente periode van enkele uren. Wanneer de prikkels herhaalde malen werden toegediend ontstond adaptatie.

De conclusie van het onderzoek luidde, dat de schildklier snel reageert op toediening of ondergaan van bepaalde prikkels van buiten. Sommige vormen van stress resulteren in een daling van de

schildklieractiviteit. Voorts blijkt uit de experimenten, dat de secretie van thyreotroop hormoon sterk wordt beïnvloed door het gehalte van het thyroxine in het bloed en dus door de activiteit van de schildklier.

*Invloed van de hypothalamus op de thyreotroop hormoonsecretie:*

Het verband tussen de hypothalamus en de schildklier was reeds in 1929 vastgesteld. GRAFE en GRÜHNTHAL vonden namelijk, dat inspuiting van een oplossing met necrotiserend materiaal in de hypothalamus van honden, een daling van het zuurstofverbruik van het lichaam deed ontstaan. Een nader onderzoek van CAHANE, CAHANE (1938) deed vermoeden, dat er in de hypothalamus twee centra zouden bestaan: één dat de afgifte van thyreotroop hormoon bevordert en een ander, dat de secretie vermindert. UOTILA (1939) vond, dat de, schildkliercellen van dieren met hypothalamische lesies, die aan koude waren blootgesteld, niet groter werden. Aanvullend onderzoek van BARNETT, GREP (1951), en BROLIN, GANONG, FREDERICHSON, HUME (1954) bevestigde het belang van de hypothalamus in verband met de schildklierfunctie.

Ook BOGDANOVE, HALMI (1952) vonden deze samenhang. Op een bepaalde plaats aangebrachte lesies in de hypothalamus voorkwamen de hypertrofie van de schildklier, die normaliter ontstaat na toediening van thiouracil. Wel werd er een aanzienlijke stijging waargenomen in de verhouding van de hoeveelheid jodium in de schildklier ten opzichte van de hoeveelheid in het serum.

De auteurs vroegen zich af of de schildklier onder invloed van thyreotroop hormoon beter in staat was om jodium op te nemen, dan om te groeien. Volgens GREER (1952) zijn deze waarnemingen om twee redenen van belang: In de eerste plaats volgt er uit, dat de hypothalamus een invloed heeft op de thyreotroop hormoonsecretie. In de tweede plaats blijkt, dat variaties in de bloedspiegel van thyroxine de loslating van thyreotroop hormoon beïnvloeden na tussenkomst van de hypothalamus. Bevindingen, dat radioactief thyroxine zich in meerdere mate in de eminentia mediana ophoopt dan elders, bevestigen deze waarneming (MAROIS, MOREL, 1949, HARPER, MATTIS, 1950, JENSEN, CLARK, 1951).



De studies van GREER e.a. (1953) wijzen er op, dat de functie en de afmeting van de schildklier niet behoeven te correleren. De functie kan aanzienlijk zijn, terwijl de normale anatomische situatie in de hypothalamus of de hypophyse is verstoord.

De veronderstelling wordt geopperd, dat de adenohypophysis een tweetal „thyreotrope principes” afscheidt, waarvan er één onafhankelijk zou zijn van de werking van bepaalde hypothalamische centra. Deze factor zou in staat zijn de jodiumbinding in de schildklier te bevorderen en het opgenomen jodium te concentreren. De secretie van deze fractie lijkt door het gehalte van het schildklierhormoon in de circulatie te worden gereguleerd. De andere factor zou een invloed hebben op de groei van de schildkliercel en zou de afmetingen van het orgaan beïnvloeden. Het is deze factor, waarvan de secretie onder invloed van bepaalde gebieden in de hypothalamus zou staan. Onder invloed van goed bepaalde hypothalamische lesies, of als gevolg van het verbreken van de normale anatomische verbindingen van hypothalamus en hypophyse, zoals bij het transplanteren gebeurt, schijnt de secretie van deze factor te worden verminderd. Ook het gehalte van het schildklierhormoon in de circulatie schijnt de secretie van deze groeifactor te beïnvloeden.

GREER, SCOW en GROBSTEIN (1953) beschrijven experimenten waarbij hypophysevoorkwabweefsel werd getransplanteerd naar het oog van een hypophyseeloze muis. Ze vonden, dat het lichaamsgewicht en de gewichten van de schildklier, ovarium en uterus bij deze dieren niet verschilden van de gewichten bij hypophyseeloze contrôle-dieren. De dieren met een transplantaat handhaafden echter een jodium 131 opname per eenheid schildkliergewicht en een verhouding van het gehalte van jodide in de schildklier tot het gehalte in het serum op een niveau van  $2/3$  van de intacte contrôle-dieren. Deze waarneming betekende dus wederom een aanvulling voor de gedachte, dat er een verschil bestaat tussen de „groei”- en de „metabole” factor in de thyreotrope activiteit.

TAUROG c.s. (1958) ondersteunen op grond van hun werk de vondsten, die door GREER c.s. zijn gedaan. Ook zij menen, dat de effecten van thyreotroop hormoon op de opname van jodium en de celgroei van de schildklier, van elkaar onafhankelijke effecten zijn. Volgens VON EULER, HOLMGREN (1956) berust de waarneming,

dat een getransplanteerde hypofyse minder thyreotroop hormoon produceert dan een normale, op een onvoldoende revascularisatie. Na transplantatie bleef de reactie op temperatuursveranderingen of andere vormen van stress uit. VON EULER, HOLMGREN (1956) veronderstellen derhalve, dat de afgifte van thyreotroop hormoon onder invloed van de hypothalamus via het portale vaatsysteem zou geschieden. De auteurs vermoeden ook, dat er een tweetal factoren bestaan, waarvan er één de secretie stimuleert en de ander de afscheiding vermindert.

Het gebied in de hypothalamus, dat invloed heeft op de vorming van thyreotroop hormoon is gezocht door verspreid kleine lesies aan te brengen. Ofschoon niet eenvoudig te reconstrueren, menen de auteurs, dat het gezochte gebied vóór de ventro-mediale kern is gelocaliseerd, vermoedelijk ventraal van de zenuwverbinding tussen de nucleus supraopticus en de neurohypophysis.

## REGULERING VAN DE ACTH SECRETIE EN DE INVLOED VAN ACTH OP DE BIJNIER

### *Inleiding:*

De activiteit van de bijnierschors is in de eerste plaats afhankelijk van de ACTH secretie. Ook andere factoren moeten hierbij echter een rol spelen, omdat is gebleken, dat na hypofysectomie geen volledige uitval van de bijnierschorsactiviteit ontstaat.

In 1951 vond VOGT, dat een geïsoleerde bijnier nog ongeveer  $1\frac{1}{2}$  uur in staat was om hormonen te produceren en dat die productie toenam, wanneer ACTH aan het medium werd toegevoegd. In 1951 sprak BUSH naar aanleiding van de bijnierfunctie over een "steady state function", die wellicht onafhankelijk van de hypofyse wordt geregeld, en een "stress function", die wél onder invloed van de hypofyse staat.

In de laatste jaren is over de ACTH secretie veel geschreven. In het algemeen werden een drietal inzichten verdedigd over de wijze waarop de vermeerderde productie van bijnierschorschormonen plaats kan vinden:

- A. De ACTH secretie wordt gereguleerd door het gehalte van adrenaline in het bloed.

- B. De ACTH secretie wordt gereguleerd door het gehalte van bijnierschorschormonen in het bloed.
- C. De ACTH secretie wordt door de hypothalamus via het hypofysaire portale systeem beïnvloed.

Ad. A. Vermoedelijk is adrenaline in staat een verhoogde ACTH secretie te bewerkstellingen (VOGT, 1947, JARREST, 1951). Het adrenalinemechanisme lijkt echter niet genoeg in werking te treden om de factoren, die we tegenwoordig kennen om tot een snelle ACTH secretie te komen, te beïnvloeden. Wellicht is het zo, dat adrenaline in staat is een reeds verhoogde ACTH secretie, die onder invloed van stress is ontstaan, nogmaals op te voeren (VOGT, 1951, FORTIER, 1952).

Ad. B. Zoals is aangetoond, dat er een relatie bestaat tussen de secretie van thyreotroop hormoon en de productie van schildklierhormoon, zo bleek eveneens, dat het gehalte van bijnierschorschormonen in het bloed de ACTH secretie beïnvloedde. (INGLE, HIGGENS, KENDALL, 1938).

SAYERS (1950) veronderstelt, dat onder invloed van stress meer bijniercorticoïden in de perifere weefsels worden verbruikt. Doordat een lager gehalte van deze corticoïden in het bloed ontstaat, zou de hypofyse tot een vermeerderde ACTH afgifte worden gestimuleerd. Langdurige toediening van bijnierschorschormonen voorkwam de vermeerderde ACTH secretie onder invloed van stress (SAYERS, SAYERS, 1947, 1948, LONG 1947, GERSHBERG, FRY, BROBECK, LONG, 1950).

Ofschoon de door SAYERS opgestelde theorieën inzake de ACTH secretie zeker van belang zijn, kan het gehalte van bijnierschorschormonen in de circulatie niet de enige factor zijn, die de ACTH afgifte beïnvloedt:

1. Na transplantatie en revascularisatie van de hypofyse vertoonde de bijnier een atrofie, die ongeveer overeenkwam met de verandering, die na hypofysectomie in de bijnier werd gevonden (CHENG, GOODMAN, SWINYARD, 1949).
2. Het is gebleken, dat na het ondergaan van stress het gehalte van bijnierschorschormonen in de circulatie steeg (WEICHSELBAUM, MARGRAF, ELMAN, 1953, HARDY, RICHARDSON, DOHAN, 1953, FRANKSON, GEMZELL, VON EULER, 1954).

3. De verdunning van het bloed, dat de hersenen doorstroomt, veroorzaakt een vermindering van de ACTH secretie (BUSH, EIK-NES, SAMUELS, 1953).
4. Na bijnierextirpatie ontstaat onder invloed van stress een vermeerdering van het reeds verhoogde gehalte van ACTH in het bloed (SYDNOR, SAYERS, 1954).
5. Er is geen bewijs, dat het weefselverbruik van corticoïden onder invloed van stress vermeerdert (COWIC c.s., 1954, ULBRICH, LONG, 1956, EIK-NES, SAMUELS, 1958).

Ofschoon er tekenen zijn, dat het gehalte van bijnierschorshormonen in het bloed, de secretie van ACTH beïnvloedt, lijkt het er op, dat dit feed-back mechanisme slechts een zekere basissecretie bewerkt. Er zijn echter andere factoren, die de hypofysaire activiteit in zake de ACTH secretie aanpassen aan de behoefte van het lichaam.

Ad C. In 1950 vonden DE GROOT en HARRIS, dat de ACTH secretie in de hypophysevoorkwab plaatsvindt onder contrôle van de hypothalamus. Onder invloed van stress zou in de hypothalamus een substantie CRF (Corticotropin Releasing Factor) worden gevormd, die via de portale vaten naar de voorkwab wordt gevoerd, waar het de ACTH secretie bevordert (HARRIS, FORTIER, 1954, FORTIER, 1957).

Behalve de noodzaak van een intact portaal vaatsysteem voor een normale reactie van de ACTH secretie in aansluiting aan stress, bleken lesies, die in de hypothalamus waren aangebracht in staat te zijn, de reactie van deze secretie in negatieve zin te beïnvloeden. Uit de publicaties blijkt, dat uitgebreide lesies, die in de hypothalamus anterior werden aangebracht effectief waren, speciaal wanneer de tractus supraoptico-neurohypophysis was beschadigd (MC CANN, 1953, BOUMAN c.s., 1957). Hetzelfde was het geval wanneer lesies in de eminentia mediana of in het infundibulum waren geplaatst (MC CANN, 1953, GANONG, HUME, 1955, LAQUEUR, 1955). Bepaalde circumscripte lesies van de hypothalamus posterior met ingegrip van het gebied van corpus mammillare en tuber cinerium bleken weinig effectief (BOUMAN s.c., 1957), zulks in tegenstelling met de bevindingen van DE GROOT, HARRIS, 1950, 1952, PORTER, 1953 en SLUSHER, ROBERTS, 1956.

Voor het bestaan van een humorale transmitter zijn later een aantal bewijzen gevonden. Zo toonden PORTER, JONES (1956) aan, dat het extract van plasma, dat uit het bloed van de portale vaten werd verkregen in staat was om het vitamine C gehalte van met hydrocortison voorbehandelde ratten te doen dalen. Overeenkomstige bevindingen kwamen van de hand van SCHAPIRO, MARMORSTON, SOBEL (1956). MIRSKY e.a. (1954) vonden, dat onder invloed van stress een antidiuretische substantie aan de circulatie werd afgegeven en de mogelijkheid werd overwogen, dat de ACTH secretie correleerde met de secretie van antidiuretisch hormoon.

MC CANN, BROBECK (1954) hebben verband gelegd tussen het ontstaan van diabetes insipidus en het ontbreken van een bijnierreactie onder invloed van stress, wanneer bepaalde hypothalamische lesies zijn aangebracht. Na toediening van het vasopressine preparaat pitressine, werd wederom een bijnierreactie waargenomen. De conclusies luiden, dat het hypothalamische-neurohypofysaire systeem bij de regulering van de ACTH secretie een rol zou kunnen spelen. Deze bevindingen worden ondersteund door de resultaten van het werk van SOBEL c.s. (1955), GUILLEMIN, ROSENBERG (1955), SAFFRAN, SCHALLY (1955), MARTINI, DE POLI (1956), MARTINI, DE POLI, CURRI (1956), DE WIED c.s. (1959).

Onderzoek naar aanleiding van de aard van de neurotransmitter werd onder andere verricht door SLUSHER, ROBERTS (1954). Het lipide extract van de hypothalamus posterior bleek in staat om de afgifte van ACTH te bevorderen. Dit was reden om te veronderstellen, dat dit extract de natuurlijke (ruwe) neurohumorale substantie zou representeren.

DE WIED c.s. (1958) konden deze bevindingen niet bevestigen bij een onderzoek van proefdieren, die met hydrocortison waren voorbehandeld, of waarbij bepaalde hypothalamische lesies waren geplaatst.

GUILLEMIN (1956) bevestigde de bevindingen van SAFFRAN, SCHALLY (1955). Extract van neurohypofysair of hypothalamisch weefsel bleek in staat om in vitro ACTH secretie uit de voorkwab te bevorderen. Door middel van papierchromatografie vond GUILLEMIN een actieve factor D  $\delta$ . CLAYTON (1958) vond, dat toediening van deze factor D  $\delta$  een stijging van het gehalte van 17-hydroxycorticoïden in het bloed veroorzaakte.

Er zijn enkele tekenen die er op wijzen, dat de Corticotropin Releasing Factor identiek is met het achterkwabhormoon vasopressine. Zo is er bijvoorbeeld de bevinding van MIRSKY e.a. (1954), dat in aansluiting aan stress-situaties een onmiddellijke stijging ontstaat van het gehalte van antidiuretisch hormoon in het plasma, die correleert met de loslating van ACTH en de bevindingen van ROTHBALLER (1953, 1956), waaruit blijkt, dat het neurosecretoire materiaal in aansluiting aan toestanden van stress snel uit de neurohypophysis verdwijnt. Verder is gebleken dat commercieel pitressine in staat is om de ACTH secretie te bevorderen bij met hydrocortison voorbehandelde dieren of bij dieren, waarbij lesies in de hypothalamus zijn aangebracht (MC CANN, BROBECK 1954, MG CANN, 1957, DE WIED, 1958). Eenzelfde effect werd waargenomen na toediening van synthetisch vasopressine (MC CANN, 1957, DE WIED, MIRSKY, 1958).

Het is gebleken, dat lysine-vasopressine in even sterke mate in staat is om bij mensen een stijging van het hydrocortisongehalte in het bloed te bewerkstelligen als commercieel pitressine. (MC DONALD, WEISE, PATRICK, 1956). Dit kan betekenen, dat lysine-vasopressine of sterk hierop gelijkende polypeptiden, als de neurotransmitter moet worden gezien.

#### *De invloed van ACTH op de bijnier:*

Ofschoon er uit de bijnier meer dan dertig corticoïden zijn geïsoleerd, zijn hiervan slechts enkele als de voornaamste bijnierschors-hormonen bij de mens herkend. Het zijn cortisol en corticosteron. Deze producten beïnvloeden speciaal de koolhydraatstofwisseling. Het aldosteron bevordert de retentie van water en zout en wordt mineralocorticoïd genoemd.

Histologisch zijn in de bijnierschors drie zônes te onderscheiden: de zona glomerulosa, fasciculata en reticularis. Over de plaats van de secretie hebben enkele theorieën opgang gemaakt (migratietheorie van GOTSCHAU-BENNETT (1940), zônetheorie van CHESTER JONES (1957)). YOFFEY (1953) meent dat de zôna reticularis een belangrijke rol speelt bij de secretie van de glucocorticoïden en androgene stoffen. Volgens de bevindingen van SYMINGTON (1959) zijn de normale cellen van de zôna reticularis rijk aan enzymproducten en ribonucleïnezuur, stoffen, die essentieel zijn bij de

hormoonproductie. De zona fasciculata is rijk aan lipiden, maar betrekkelijk arm aan enzymen en ribonucleïne zuur. Onder invloed van ACTH verandert het karakter van de cellen van de fasciculata, die het dichtst bij de reticularis zijn gelegen. Ze worden rijker aan enzymen en ribonucleïnezuur. Hoe meer ACTH wordt gegeven, des te groter is het deel van de zona fasciculata, dat aldus van karakter verandert. Eén en ander gaat gepaard met een vermeerderde afscheiding van cortisol. Men veronderstelt, dat de zona fasciculata meer als een opslagplaats voor de vóórstadia van de bijnierschorssteroiden moet worden gezien.

De productie van androgene stoffen onder invloed van ACTH is goed te bestuderen in pathologische toestanden, waarbij een synthesesstoornis van cortisol bestaat. De reticulariscellen vormen dan bijvoorbeeld wel androgene stoffen. Hieruit werd geconcludeerd, dat de cellen van de zona reticularis in staat zijn om zowel glucocorticoïden als androgene stoffen te produceren. Het essentiële verschil in deze productie blijkt dus wellicht niet morfologisch te kunnen worden onderscheiden. Vermoedelijk berust het op een verschil in het gehalte van enzymen in de bijnierschors.

Als resultaten van het werk van DEAN c.s. (1948) accepteert men tegenwoordig, dat mineralocorticoïden in de zona glomerulosa worden gevormd. (Aldosteron, SIMPSON, FAIT, 1952). Het corticosteron schijnt een belangrijke rol bij de synthese van dit hormoon te spelen (GIROUD, 1958). Aldosteron behoeft onder alle omstandigheden niet het belangrijkste product te zijn, dat de electrolytstofwisseling beïnvloedt, want ook corticosteron en andere producten, waarvan de secretie door ACTH wordt bevorderd, hebben een invloed op de electrolythuishouding. De factoren, welke de secretie van aldosteron reguleren, zijn dikwijls nagegaan. In het algemeen is men de overtuiging toegedaan, dat de aldosteronproductie niet onder contróle van ACTH geschiedt, maar dat het afhankelijk is van de vermindering van het lichaamsvocht, die bijvoorbeeld kan ontstaan in aansluiting aan zoutverlies, zweten en bloedverlies (GARROD, 1956 a en b).

## ANTIDIURETISCH HORMOON

### *Plaats van secretie:*

In 1920 vonden CAMUS en ROUSSY, dat na beschadiging van de hypothalamus, ook wanneer de hypophyse intact bleef, diabetes insipidus kon ontstaan. Men vroeg zich af of deze aandoening het gevolg was van een hypothalamische of neurohypophysaire stoornis. Het bleek, dat de hypothalamus en de neurohypophysis als een eenheid moeten worden gezien (PINES, 1925, GREVING, 1926). Verstoring van één dezer delen kan diabetes insipidus doen ontstaan. De problemen, die er bestaan rond de relatie tussen lesies van de hypothalamus en de hypophyse ten opzichte van diabetes insipidus zijn door FISHER c.s. (1938) opgehelderd. Beschadigingen die beiderzijds van de supraoptische-neurohypophysaire baan werden aangebracht, deden diabetes insipidus ontstaan.

HARRIS (1948) concludeerde uit zijn experimenten, dat electriche prikkeling van de supraoptische-neurohypophysaire tractus( in de hypothalamus, eminentia mediana, hypophysesteel en achterkwab) een tijdelijke vermindering van de diurese veroorzaakte bij gehydrateerde dieren. Eenzelfde effect trad op na toediening van pituitrine (hypophyseachterkwabextract) of pitressine (gezuiverd antidiuretisch hormoon). Wanneer een andere plaats werd geprikkeld, werd geen antidiurese veroorzaakt.

Uit het voorgaande mag blijken, dat de functie van de neurohypophysis bij de regeling van de secretie van antidiuretisch hormoon, volledig afhankelijk is van de zenuwverbinding met de hypothalamus. Is dit verband verstoord, dan volgt atrofie en vermindert de functie. Eén van de belangrijkste factoren, die als een soort basismechanisme de antidiuretisch hormoon secretie regelt, is de osmotische druk en het volume van het bloed. Hierbij komen dan factoren, als bijvoorbeeld nerveuze impulsen, die vermoedelijk aangrijpen via zenuwbanen, die in de nucleus supraopticus eindigen. Deze mechanismen, die de activiteit regelen van de neurohypophysis, komen in grote lijnen overeen met die, welke de activiteit van de adenohypophysis regelen:

- A. De activiteit hangt af van het contact met de hypothalamus.
- B. De activiteit onder omstandigheden van „optimale rust”



wordt geregeld volgens het zogenaamde feed-back mechanisme: Veranderingen in het milieu interne en het, door het hypofysaire hormoon veroorzaakte effect, regelen deze basisactiviteit.

C. Hierbij komt dan nog het effect van prikkels, die via het centraal zenuwstelsel de secretie van hypofysaire hormonen beïnvloedt.

Deze effecten zullen de invloed, die uitgaat van de regulering van de secretie, die onder invloed van het feed-back mechanisme ontstaat, teniet kunnen doen.

#### *Osmotische release:*

In 1922 en 1925 vonden STARLING en VERNEY, dat de doorstroming van een geïsoleerde nier resulteerde in een productie van grote hoeveelheden, ongeconcentreerde urine. In 1926 nam VERNEY waar, dat de toediening van neurohypofysair extract de urineproductie van een geïsoleerd hart-long-nier preparaat deed dalen.

KLISIECKI, PICKFORD, ROTHCHILD, VERNEY (1933) vonden, dat water toediening de diurese deed toenemen en verondersteld werd, dat als gevolg van een daling der osmotische druk, minder antidiuretisch hormoon werd geproduceerd.

Na denervering van de nier bleken de veranderingen van de diurese in dezelfde mate te blijven bestaan (COWAN, VERNEY, VOGT, 1938).

Het bleek, dat tijdens toestanden van dehydratie, een substantie met een antidiuretische werking in de urine verscheen, of dat het gehalte van een dergelijke substantie in de neurohypophysis was verminderd (SIMON, 1934, SIMON, KARDOS, 1934, GILMAN, GOODMAN, 1937, HARRIS, 1948).

Over de invloed van veranderingen in de osmotische druk op de loslating van antidiuretisch hormoon zijn studies verschenen van de hand van HARE, HARE, PHILIPS in 1943, CHAMBERS, MELVILLE, HARE, HARE, 1945 en CHAMBERS, 1945). Het effect op de diurese van toediening van stoffen, die een ongeveer even grote invloed hadden op de stijging van de osmotische druk, werd vergeleken. Aangezien de diurese in even sterke mate werd beïnvloed, bleek de aard van de toegediende stoffen van minder belang te zijn. Het bestaan van receptoren in het stroomgebied van de arteria ca-

rotis werd aangenomen. Deze receptoren zouden op veranderingen van de samenstelling van het bloed reageren. Hoe de neurohypophysis wordt gestimuleerd is uitvoerig door VERNEY bestudeerd (1946, 1947). Na toediening van hypertone zoutsolutie in de arteria carotis communis ontstond een antidiurese. De mechanismen, waarlangs de afscheiding van antidiuretisch hormoon werd bevorderd, waren volgens VERNEY osmoreceptoren, die in het verzorgingsgebied van de arteria carotis waren gelegen. VERNEY nam in 1947 kleine blaasjes waar, die bij de nucleus supraopticus waren gelegen.

Bij mensen werd de afgifte van antidiuretisch hormoon nagegaan door de diuresis te volgen na toediening van hypotone zoutsolutie (HICKEY, HARE, 1944, CARTER, ROBBINS, 1947, CHALMEPS, LEWIS, 1951). De invloed op de diuresis kon worden vergeleken met het effect van pitressine.

#### *Antidiuretisch hormoonsecretie en volumeveranderingen:*

Naast het bestaan van osmoreceptoren, dient ook de aanwezigheid van volumereceptoren te worden aangenomen. Het verband tussen veranderingen in het bloedvolume en de verbinding met de neurohypophysis is echter moeilijk te begrijpen. De volumereceptor moet in het cerebrale deel van het vaatstelsel zijn gelocaliseerd. De vele factoren, die een invloed hebben op het circulerende- of effectieve bloedvolume kunnen deze receptoren activeren. Studies, waarbij werd gevonden, dat na bloedverlies een prompte loslating van antidiuretisch hormoon ontstaat, onderstreept het belang van de neurohypophysis bij de regulering van het bloedvolume. Door de veneuze afvoer van het hoofd te blokkeren, kan de activiteit van de volumereceptoren worden onderbroken (LEWIS, BUIE, c.s., VIAR, OLIVER, EISENBERG c.s.).

#### *De invloed van emoties en farmaca op de loslating van antidiuretisch hormoon:*

Reeds in 1859 nam CLAUDE BERNARD waar, dat bij het ondergaan van emoties, de urineproductie daalde. Een publicatie van 1923, beschrijft de waarneming, dat tijdens een periode van oefening van bepaalde spieren de diuresis daalt (MC KEETH, PEMBREY, SPURELL, WARNER, WESTLAKE). De auteurs veronderstellen, dat dit effect

onder invloed van de emotie is ontstaan. Deze bevindingen werden bevestigd door RYDEN en VERNEY in 1938. Na herhaalde spieroefeningen trad minder effect op, zodat ook hier de emotionele component de belangrijkste factor lijkt te zijn. Werd de achterkwab verwijderd of werd de tractus supraopticus doorgesneden, dan verminderde de antidiuretische reactie (O'CONNER, 1942, O'CONNER, VERNEY, 1946). Vermoed wordt, dat onder invloed van emoties, de activiteit van de nucleus supraopticus wordt gemodificeerd waardoor loslating van antidiuretisch hormoon wordt opgewekt. Ook de invloed van pijnprikkels op de diurese zou op deze manier tot stand worden gebracht (KELSALL, 1949, CHALMERS, LEWIS, 1951). Vastgesteld werd dat de diuresedaling niet ontstond als gevolg van de loslating van antidiuretisch materiaal van een ischemisch gemaakte groep van spieren.

In 1939 vond PICKFORD, dat wanneer acetylcholine aan proefdieren werd toegediend, de diurese daalde en dat geen effect ontstond, wanneer de hypophyse was weggenomen. Eenzelfde waarneming werd gedaan na toediening van nicotine (BURN, TRUELOVE, BURN, 1945). Deze waarnemingen, alsmede de vondst van PICKFORD in 1947, dat na injectie van acetylcholine in de hypothalamus een antidiurese ontstaat, doen vermoeden, dat de afgifte van antidiuretisch hormoon onder invloed van het parasympatisch zenuwstelsel staat. Het injiceren van cholinesteraseremmers bij de nucleus supraopticus, veroorzaakte symptomen van diabetes insipidus. Het cholinesterase speelt een belangrijke rol bij de prikkeloverdracht van het parasympatische zenuwstelsel.

Van het toedienen van acetylcholine en andere parasympaticomimetische stoffen (nicotine, mecholyl of carbachol) is gebruik gemaakt om na te gaan in hoeverre na toediening van dergelijke stoffen een antidiurese ontstaat (CHALMERS, LEWIS, 1951, LEWIS, CHALMERS, 1951, CATES, GARROD, 1951). Na toediennig werden veelal onaangename bijeffecten opgemerkt als sufheid, tekenen van depressie, zweten, misselijkheid en braken. Ook bij de meeste patienten met diabetes insipidus trad na (een eventueel herhaalde- of vermeerderde-) toediening wel in meer of mindere mate een antidiurese op, zodat de conclusie luidde, dat soms nog wel enige vorming van antidiuretisch hormoon mogelijk was.

### *Invloed van antidiuretisch hormoon op de nier:*

In een periode van 24 uur wordt er door de glomeruli van de volwassen nieren naar schatting 180 liter vocht gefiltreerd. Hiervan wordt ongeveer 99 % teruggeresorbeerd. Slechts ongeveer 1 % wordt als urine geproduceerd.

Het glomerulusfiltraat bevat alle bestanddelen, die het plasma eveneens bevat behalve eiwit, vet en substanties, die zich daaraan hebben gehecht. De concentratie van de bestanddelen in het filtraat is ongeveer dezelfde als die in het plasma.

Wanneer dit glomerulusfiltraat de proximale tubuli doorstroomt, dan wordt suiker, fosfaat, natrium en een deel van het chloor en andere bestanddelen teruggeresorbeerd ten gevolge van een iso-osmotisch proces. De tubulusinhoud blijft isotoon ten opzichte van het bloed. Ongeveer  $\frac{2}{3}$  deel van het gefiltreerde vocht wordt hier teruggeresorbeerd. In de distale tubuli wordt het grootste deel van het water en naar verhouding weinig base en chloor teruggeresorbeerd. Het filtraat wordt hier dus hypertoon.

De waterterugresorptie in de lis van Henle en de distale tubuli staat grotendeels onder invloed van de hypofyseachterkwab. Toediening van pitressine bevordert de terugresorptie van water en beïnvloedt de terugresorptie van Na en Cl vermoedelijk in negatieve zin.

SHANNON had reeds gemerkt, dat goed gehydrateerde honden met diabetes insipidus toch in staat waren om een geconcentreerde urine te produceren. Men veronderstelde het bestaan van een "ultimate concentrating segment", waar onafhankelijk van antidiuretisch hormoon, water teruggeresorbeerd kon worden. Deze bevindingen werden later door het werk van BERLINER, DAVIDSON (1956), WIRZ (1956), DEL GRECO (1956) bevestigd. De ervaringen van KLEEMANN c.s. (1957) naar aanleiding van een onderzoek bij patienten zijn eensluidend: Na toediening van stoffen als hexamethonium aan patienten met diabetes insipidus daalde de urineproductie, terwijl de concentratie van de urine steeg.

Over de functie van de hypofysevoorkwab in verband met het

ontstaan van diabetes insipidus zijn verschillende publicaties verschenen. Het bleek, dat wanneer zowel de voor- als achterkwab was weggenomen géén of nauwelijks polyurie optrad (RICHTER, 1934, WHITE, HEINBECHER, ROLF, 1942, PICKFORD, RITSCHIE, 1945, HEINBECHER, WHITE, ROLF, 1947). Het is onwaarschijnlijk, dat de hypophysevoorkwab een speciaal diuretisch hormoon afscheidt. Wel schijnt van het groeihormoon een bevorderende werking uit te gaan op de snelheid van de glomerulusfiltratie (WHITE c.s. 1951). Vermoedelijk zijn de effecten in verband met de diurese, als de hypophyse ontbreekt, het gevolg van veranderingen van de doorstroming van de nier (WHITE, 1942). Voor deze opvatting pleit, dat wanneer aan hypophyseeloze proefdieren ruim vocht werd gegeven, de diurese slechts weinig steeg. Evenzo bleken bij de gevallen de inuline- en andere clearancebepalingen te zijn verminderd.

LEAF, MAMBY (1952) veronderstelden dat het ontbreken van polyurie, wanneer een insufficiënte functie van de hypophyse voor- en achterkwab bestond, de aanleiding tot een spontane vermindering van de opname en uitscheiding van vocht vormde. DINGMAN, DESPOINTES, LAIDLAW, THORN (1958) menen dat bijnierschors-hormonen de secretie van antidiuretisch hormoon remmen en dat door het ontbreken van een dergelijke remming na het toepassen van hypophysectomie geen polyurie kan ontstaan. Na de toediening van corticoïden ontstond een polyurie. Dit effect ontstond niet na toedienen van schildklierpreparaten. Deze waarnemingen van DINGMAN c.s. zijn door andere auteurs ten dele of volledig ontkend (MC CANN, DE WIED, MIRSKY).

De conclusies van GAUNT, LLOYD, CHART (1957) waren, dat verschillende bijnierschors-hormonen een verschillend effect op de werking van vasopressine hadden. Of de werking wordt verminderd, vermeerderd of onveranderd blijft, hangt verder af van de gebruikte dosering. Ofschoon hydrocortisonachtige stoffen wellicht de loslating van antidiuretine verminderen zijn er ook aanknopingspunten, dat er een perifeer antagonisme van de werkzaamheid van beide stoffen zou bestaan. Dit blijkt bijvoorbeeld uit waarnemingen, waarbij bij een gelijktijdige of opeenvolgende toediening van hydrocortison en vasopressine het effect van de laatste stof in negatieve zin wordt beïnvloed.

Het is gebleken, dat na hypophysectomie, waarbij naar werd

verondersteld, ook de hypothalamische centra beschadigd waren, een in sterkte variërende diabetes insipidus kon ontstaan (LIPSETT, MACLEAN, WEST, LI, PEARSON, 1956, DINGMAN, JESSIMAN, DESPOIN-  
TES, HAMMOND, MATSON, EMERSON, MOORE, 1959).

Er kunnen dus een tweetal argumenten worden aangevoerd om te verklaren, waarom na hypophysectomie een normale diurese blijft bestaan. Voor het ontstaan van een polyurie is een redelijk intact hypophyse bijniersysteem noodzakelijk, terwijl er na hypophysectomie, waarbij de hypothalamische centra (ten dele) onbeschadigd zijn gebleven, nog een voldoende hoeveelheid antidiuretisch hormoon aan de circulatie wordt afgegeven om een normale urineproductie te handhaven.

### *Hoofdstuk III*

## BESCHRIJVING VAN DE BIJ HET EIGEN ONDERZOEK GEBRUIKTE METHODEN

### *A. Lengte*

Voor het beoordelen van de groei van de kinderen, die in de kinderkliniek van het Academisch Ziekenhuis te Groningen zijn opgenomen, wordt gebruik gemaakt van de percentielkaart van STUART en VICKERS (1943). Bij deze methodiek is met een percentsgewijze spreiding van de bevolking onder en boven een bepaalde gemiddelde groeilijn op een bepaalde leeftijd rekening gehouden. Een dergelijke kaart is zowel voor de lengte als voor het gewicht afzonderlijk opgesteld. Door HEEROMA (1946) is naar aanleiding van een onderzoek bij Groninger kinderen een standaard-groeilijn vastgesteld. Deze groeilijn wijkt op bepaalde, niet essentiële, punten af van de curve van STUART. Voor het beoordelen van de lichamelijke ontwikkeling blijkt een percentielkaart zich beter te lenen dan een standaard-curve, die uit gemiddelden is samengesteld. Daarbij komt, dat de kinderbevolking van ons land redelijkerwijs niet sterk zal afwijken van de gegevens van de kinderen, die STUART heeft bewerkt. Daarom blijkt het toelaatbaar om de volgens HEEROMA gewijzigde curve van STUART te gebruiken om de lichamelijke ontwikkeling van kinderen in Noord-West Europa te beoordelen. Door DEZEGHER (1957) is dan ook terecht van deze percentielkaart gebruik gemaakt om de ontwikkeling van Groninger kinderen met hartgebreken te bestuderen.

### *B. Skeletontwikkeling*

De skeletleeftijd kan het beste worden beoordeeld aan de hand van de vergelijking van Röntgenopnamen. In het algemeen lenen zich opnamen van de pols en het bekken het beste voor deze bepaling.

Het herhaaldelijk maken van foto's van het bekken stuit echter op bezwaren, omdat men moet aannemen, dat de geslachtsorganen steeds enige strooistraling kunnen opvangen. Om deze redenen leent een polsfoto zich beter voor het praktische gebruik.

SPEYER (1950) meent, dat de directe vergelijking van de gemaakte Röntgenopnamen met standaardopnamen van de gemiddelde ontwikkeling op elke bepaalde leeftijd, een nauwkeurige bepaling van de botleeftijd vormt. Het optreden van de centra van de ossificatie en het sluiten van de epiphysairlijnen geschieden meestal in een bepaalde volgorde. De verbening kan echter van de norm afwijken. In het algemeen zijn kleine verschillen te verwaarlozen.

De methode van SPEYER werd ook gebruikt bij de beoordeling, in hoeverre er een achterstand bestond bij de kinderen, die in de Groninger kinderkliniek zijn opgenomen. Voor het beoordelen van standaardopnamen werd van de afbeeldingen gebruik gemaakt, die SPEYER heeft gepubliceerd.

#### C. *Sella turcica*

De kwaliteit van de sella turcica werd beoordeeld aan de hand van de zijdelingse opname van de schedel.

#### D. *Bloedchemie*

De bepaling van Na en K in het serum geschiedden vlamfotometrisch. Het chloorgehalte werd potentiometrisch gemeten en de ureum bepaling gebeurde volgens de urease methode met de schaaltes, volgens CONWAY-LIPS. Normale waarden waren voor Na 132-144 mE per liter, K 3,6-4.8 mE per liter, Cl 98-107 mE per liter, ureum 240-350 mg per liter. Het cholesterol werd in het serum volgens de methode van LIEBERMAN-BURGHARD bepaald. Normale waarden lagen tussen 150-250 mg per 100 ml.

#### E. *Bloedsuikercurven*

Voor het maken van een glucose belastingscurve werd in aansluiting aan het afnemen van bloed voor bepaling van de nuchtere bloedsuikerwaarde,  $1\frac{1}{4}$ -2 gram glucose per kg lichaamsgewicht per os gegeven. Daarna werd gedurende  $2\frac{1}{2}$  uur om het half uur bloed voor bepaling van het glucosegehalte afgenomen. De bloedsuikerbepalingen geschieden volgens de methode, die door HAGEDOORN en JENSEN is aangegeven.



In de enkele gevallen, waarbij insuline belastingscurven zijn gemaakt, werd nadat bloed voor het bepalen van het nuchtere bloedsuikergehalte was afgenomen,  $\frac{1}{4}$  E insuline per kg lichaamsgewicht intramusculair toegediend. Daarna werd gedurende enkele uren om het half uur bloed afgenomen voor het bepalen van de bloedsuikergehalten.

De glucose belastingscurve verloopt bij het gezonde kind volgens (FANCONI 1954) fig. 3.

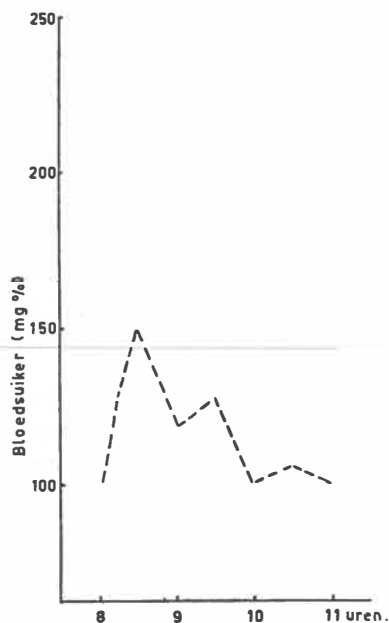


Fig. 3.

De insuline belastingscurve verloopt onder normale omstandigheden als volgt: Na een initieele daling van de bloedsuikerwaarden treedt wederom een stijging op, zodat na enige tijd deze waarden even hoog, of weinig lager zijn dan de uitgangswaarde.

#### F. Basaal metabolisme

Voor deze bepaling werd gebruik gemaakt van het toestel, dat door de firma Kipp in de handel werd gebracht en waarvan de werking berust op het principe, dat NOYONS gebruikte in zijn diaferometer. Met dit toestel dat BOEKELMAN (1957) gebruikte, voor de be-

paling van de stofwisseling van zuigelingen, is het mogelijk variaties in het koolzuur- en zuurstofgehalte te meten in een systeem, waarin een luchtstroom van een constante samenstelling stroomt door een luchtkap, die over de proefpersoon is geplaatst. Uit deze veranderingen in de samenstelling kon het respiratorisch quotient en daarmee het calorieverbruik en het basale metabolisme worden berekend, waarbij met leeftijd, lengte en gewicht rekening werd gehouden. Bij het normale zeer rustige kind ligt deze waarde tussen de  $-10$  en  $+10$  %.

#### G. 17 ketosteroïden en 17 hydroxysteroïden in de 24 uur's urine

17 ketosteroïden zijn afbraakproducten van androgene stoffen, die in de bijnierschors en na de puberteit eveneens in de gonaden worden gevormd. De bepaling geschiedt volgens de methodiek, die is aangegeven door DINGEMANSE, HUIS IN 'T VELD, HARTOGHKATZ (1952). Na behandeling met anorganisch zuur komen de 17 ketosteroïden, die in de urine als sulfaten en glucuronidaten voorkomen, vrij. Ze worden geëxtraheerd en colorimetrisch bepaald volgens de reactie van ZIMMERMANN.

Wanneer deze methode wordt toegepast bedraagt de normale uitscheiding van 17 ketosteroïden in de urine van

0—5 jaar 0.0—3.0 mg/24 uur

6—10 jaar 0.0—4.5 mg/24 uur

11—15 jaar 1.5—11.5 mg/24 uur

De waarden, die in de kinderkliniek bij normale kinderen zijn gevonden, komen hiermee overeen.

Voor de meting van de uitscheiding van de 17 hydroxysteroïden in de urine werd de methode gevolgd, die door APPLEBY, GIBSON, NORIMBERSKI en STUBBS (1955) werd beschreven. Door middel van reducerende en oxyderende bewerkingen werd de omzetting van 17-hydroxycorticoïden in 17 oxosteroïden bevorderd, waarna de meting van deze laatste producten als chromogenen in de reactie volgens ZIMMERMANN geschiedde.

Voor volwassenen geldt, dat de normale waarden voor de vrouw 4.0—16.0 mg per 24 uur bedragen. Voor de man gelden waarden van 6.0—24.0 mg per 24 uur. Voor kinderen beneden de 2 jaar is de uitscheiding  $1.2 \text{ mg} \pm 1.0 \text{ mg}$  per etmaal. Zijn kinderen ouder dan 2 jaar dan is de uitscheiding  $3.1 \text{ mg} \pm 2.0 \text{ mg}$  per etmaal.

## H. *Eiwitgebonden jodium (PBI).*

De bepaling van het PBI in het plasma gebeurde volgens de methode, die door BARKER (1948) is aangegeven. De voornaamste procedures bij deze meting zijn de precipitatie, het wassen en de oxydatie van het eiwit, de destillatie van jodium en de colorimetrische bepaling van jodium. Hierbij werd gebruik gemaakt van het catalytisch effect op de reductie van cerium ionen onder invloed van arseenzuur.

Normaal bedraagt het gehalte van het eiwitgebonden jodium in het plasma 4—8  $\gamma$  per 100 ml plasma.

In de Inleiding werd reeds gesproken over nieuwe laboratorium-technieken, die de mogelijkheid inhielden, dat de diagnostiek van hypofysaire insufficiëntie kon worden uitgebreid. In dit hoofdstuk (J, K, L) zullen deze bepalingsmethoden nader worden besproken.

In de kinderkliniek werden drie tests uitgewerkt en toegepast, die de clinicus ten dienste kunnen staan, wanneer het er om gaat bepaalde endocriene stoornissen nader te localiseren en te onderzoeken.

In verband met de functie van de schildklier werd een onderzoek met behulp van radioactief jodium gedaan (J). De functie van de bijnierschors werd onderzocht met behulp van de meting van het gehalte van corticoïden in het plasma, die werden bepaald in aansluiting aan toediening van stoffen, die de ACTH secretie bevorderen (K). Voorts werd de afgifte van antidiuretisch hormoon onderzocht na toediening van een centraal aangrijpende prikkel (carbachol) en hypertone zoutsolutie (L-diuresetest).

## J. *Jodium 131*

Het J 131 is een radioactief isotoop, dat met een halveringstijd van 8.1 dagen desintegreert tot Xe 131, onder uitzending van  $\beta$ -deeltjes met een maximum energie van 0.6 MeV en  $\gamma$ -straling met een energie van hoofdzakelijk 0.363 MeV.

Het radioactieve J 131 wordt oraal in de vorm van natriumjodide toegediend in een hoeveelheid van 5  $\mu$ C. Dit is opgelost in ongeveer 20 ml water. Aan het radioactieve jodide wordt steeds 2  $\gamma$  stabiel jodide toegevoegd. De metingen van de radioactiviteit van de schildklier geschieden met een Philips scintillatieteller PW 4111, welke is aangesloten aan de combinatie Scaler type PW 4032 —

Preset Count Unit PW 4052 hoogspanningstoestel type PW 4022. De van de schildklier uittredende  $\gamma$ -straling, afkomstig van het opgenomen radioactieve jodium, wordt door de scintillatieteller in een reproduceerbare geometrische opstelling met een collimator voor gericht tellen, type PW 4113, gemeten en wordt uitgedrukt als de opname in procenten van de radioactiviteit van de toegediende dosis. Alle tellingen worden op het nuleffect gecorrigeerd, dat verkregen wordt door telling aan het bovenbeen.

De oplossing, die het J 131 bevat, wordt 's morgens op de nuchtere maag toegediend. Daarna wordt op gezette tijden de activiteit boven de schildklier gemeten. Ook de activiteit in het plasma en van de urine wordt nagegaan. Aanvankelijk werd alleen de schildklieractiviteit na 6 en na 30 uur gemeten. Later werd gedurende 4 dagen de activiteit tweemaal per dag bepaald. Op die manier werd verondersteld, dat behalve de opname, ook de loslating van jodium uit de schildklier kon worden gevolgd. De loslating aan de hand van de beschikbare gegevens te beoordelen, bleek echter onbetrouwbaar, omdat er een recirculatie van jodium door de schildklier optreedt. Pogingen om door middel van de toediening van methylthiouracil de recirculatie te voorkomen, leverden geen duidelijke verschillen op ten opzichte van de eerder gemaakte curven.

Verder werden metingen verricht van de verzamelde urineporties (van 0—8, 8—24, 24—48 uur na toediening van de speurdosis). De bepalingen geschieden aan 500 ml vloeistof, eveneens met een scintillatietelbuis, welke in 5 cm lood is ingebouwd (nuleffect 50 c/m).

De bepalingen van de plasmaradioactiviteit, zowel als die van het PBI 131 werden uitgevoerd met een well-type scintillatieteller en berekend als procent van de toegediende dosis per liter plasma. Uit de laatste gegevens konden conclusies worden getrokken omtrent de passage van jodium in de schildklier.

#### K. *Corticoïden in het plasma*

Voor het bepalen van de secretie van ACTH in de hypofysevoorkwab en de reactie hierop van de bijnier, werd het gehalte van bijniercorticoïden in het plasma gemeten. Deze meting geschiedde alleen vlak vóór en nadat farmaca waren toegediend, die indirect of direct de afgifte van ACTH bevorderden.

Zoals gezegd reguleert de hypothalamus de activiteit van de hy-

pophyse. Om nu een indruk te verkrijgen over de activiteit van de hypothalamus werd carbachol toegediend, omdat daarvan bekend is, dat het tenminste één functie van de hypothalamus activeert, namelijk de afgifte van antidiuretisch hormoon (CHALMERS, LEWIS). Daarna werd pitressine gegeven, omdat experimenteel is aangetoond, dat deze stof direct in de adeno-hypophysis aangrijpt en er de ACTH secretie bevordert (MC CANN, BROBECK).

De reactie van de bijniercorticoïden in het plasma na de toediening van carbachol en pitressine is tenslotte vergeleken met het effect van de toediening van ACTH.

De uitvoering van de test geschiedde als volgt:

1 tot 1½ uur na het aanleggen van een intraveneuze infusie met amparon (100 ml/uur) werd intramusculair 6-8  $\mu$  g carbachol per kg lichaamsgewicht toegediend. Bloedmonsters (10 ml bloed in 3 druppels heparine) werden afgenomen vlak vóór en gedurende 45 minuten elk kwartier ná de toediening van carbachol. Ongeveer twee uur nadat de carbachol was gegeven werd ½ E pitressine per levensjaar intraveneus toegediend over een periode van één uur. Bloedmonsters werden vlak vóór en 20 en 60 minuten, nádat deze infusie was begonnen, afgenomen. Ongeveer drie uur, nadat de toediening van de pitressine was beëindigd, werd 5 E ACTH intraveneus toegediend, eveneens over een periode van één uur. Bloedmonsters werden wederom vlak vóór en 20 en 60 minuten, nádat het ACTH infuus begon, afgenomen. De tussenruimte tussen de onderdelen van de test moesten ruim worden genomen. In die tijd daalden de corticoïden weer tot de uitgangswaarde. Onaangename bijeffecten waren na het geven van carbachol het optreden van misselijkheid, buikpijn, zweten en verschijnselen van onrust. Het optreden van deze verschijnselen wijst op een voldoende stimulatie van de hypothalamus. Deze verschijnselen waren van korte duur. Tijdens de toediening van pitressine trad meestal een intense bleekheid op, die soms gepaard ging met klachten over buikpijn. De tensiestijging was gering of bleef uit. Van de toediening van ACTH werden geen onaangename bijeffecten waargenomen.

Een voordeel van de toepassing van deze test is, dat in een tijdsbestek van enkele uren gegevens worden verkregen over de functie van de hypothalamus, de hypophyse en de bijnier in verband met de ACTH secretie. De veronderstelling is geuit, dat wanneer er géén

stijging der corticoïden ontstaat, een indruk is verkregen over het niveau van de oorzaak van deze gebrekkige bijnierreactie, met name dus, of er een stoornis bestaat van de hypothalamus, de hypophyse of van de bijnier.

De corticoïden in het plasma zijn fluorimetrisch bepaald volgens de methode van VAN DER VIES, BAKKER, DE WIED (1960). De bloedmonsters werden direct na het afnemen in de ijskast geplaatst en werden, nadat ze waren afgedraaid, enige tijd in de diepvries bewaard.

#### L. *Diurese test*

De afgifte van antidiuretisch hormoon werd dus onderzocht na de toediening van een centraal aangrijpende prikkel (carbachol) en hypertone zoutsolutie.

Verder werd pitressine gegeven om de reactie van de niertubulus na te gaan. Uitvoering van deze test geschiedde als volgt:

Door middel van ruime intraveneuze vochttoediening over korte tijd van glucose 5 % werd een flinke diurese opgewekt. Was de urineproductie 150 ml per 15 minuten of méér geworden, dan werd 1 mE pitressine per kg lichaamsgewicht intraveneus toegediend. Was de periode van antidiurese voorbij, dan werd carbachol intramusculair gegeven (5-8  $\mu$ g per kg lichaamsgewicht). Wanneer de diurese weer was gestegen, dan werd 10 ml NaCl 3 % intraveneus gegeven over een half uur. Tijdens de uitvoering van deze test werd de lichaamshouding constant gehouden, teneinde schommelingen in de glomerulusfiltratiesnelheid zoveel mogelijk te vermijden. De urine werd in porties van 15 minuten verzameld en de creatinineconcentratie (pikraat-methode) en het soortelijk gewicht werden bepaald.

Door toediening van ongeveer evenveel vocht als met de urine werd uitgescheiden, bleef een ongeveer constante hydratatie gehandhaafd.

Aan de hand van de creatinineconcentratie in de urine werd nagegaan of de waargenomen antidiurese inderdaad het gevolg was van een concentratiestijging en niet van een daling van de glomerulusfiltratie. Bij het toepassen van de test is er van uitgegaan, dat, zoals uit hoofdstuk II al is gebleken, carbachol en hypertone zoutsolutie de afgifte van endogeen antidiuretisch hormoon bevorderen.

Ten overvloede wordt erop gewezen, dat de corticoïden — (K)

en diuresetest (L) elk op een afzonderlijke dag moeten worden uitgevoerd.

De resultaten van de testen die onder J, K, L zijn beschreven worden hieronder vermeld:

De resultaten van het onderzoek met J 131 bij normale kinderen zijn in fig. 4 weergegeven. De leeftijd van deze kinderen varieert

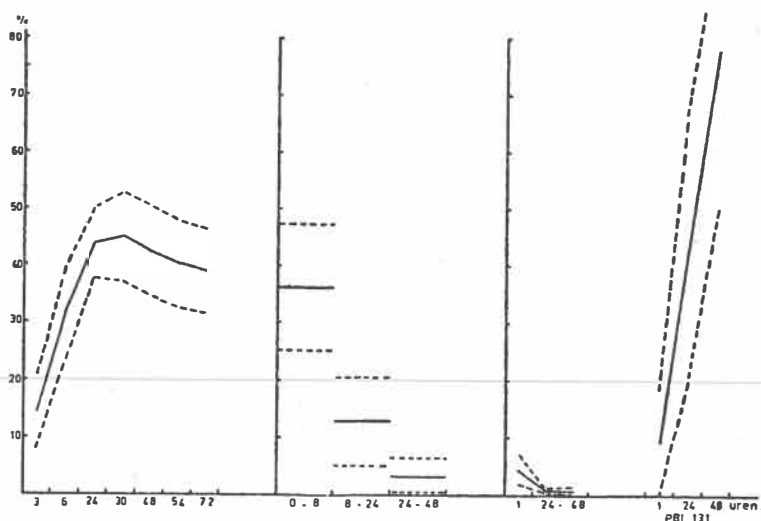


Fig. 4. Resultaten van het onderzoek met J 131 bij normale kinderen. Links: Opname van J 131 in de schildklier.

Midden: Uitscheiding van J 131 met de urine.

Rechts: J 131 activiteit per liter plasma en percentage PBI 131 van de totale plasma-activiteit.

van 4-13 jaar. De middelste lijn geeft de gemiddelde opname aan. De onderbroken lijn demonstreert de standaarddeviatie. De maximale opname ligt tussen de 34.5—62 %. Deze opname wordt tussen de 24—30 uur na de toediening van de speurdosis bereikt. Het verloop van de curve demonstreert bovendien iets over de snelheid, waarmee de loslating van radioactief materiaal uit de schildklier plaats vindt, afgezien van de bestaande recirculatie. Voorts is de uitscheiding van J 131 houdend materiaal met de urine weergegeven. Deze vindt vooral gedurende de eerste 8 uur na de toediening plaats. De plasmaactiviteit is van 1—48 uur na de toediening van de speurdosis weergegeven. Na 1 uur is de activiteit in het plasma het hoogst,

terwijl de hoeveelheid aan eiwit gebonden J 131 na 48 uur het hoogst is. Na 48 uur is er gemiddeld omstreeks 80 % aan eiwit gebonden. De test werd herhaald na de toediening van ambinon.

Ambinon (Organon) is een extract uit de adenohipophysis, dat vooral thyreoptroop hormoon bevat en dat geijkt is in verband met de werking op de schildklier.

De testen, die bij normale kinderen zijn uitgevoerd, hebben de volgende resultaten opgeleverd: 9 kinderen werden onderzocht. Na toediening van carbachol trad een stijging der corticoïden op van gemiddeld 111 %. Na toediening van pitressine was dat 187 % en

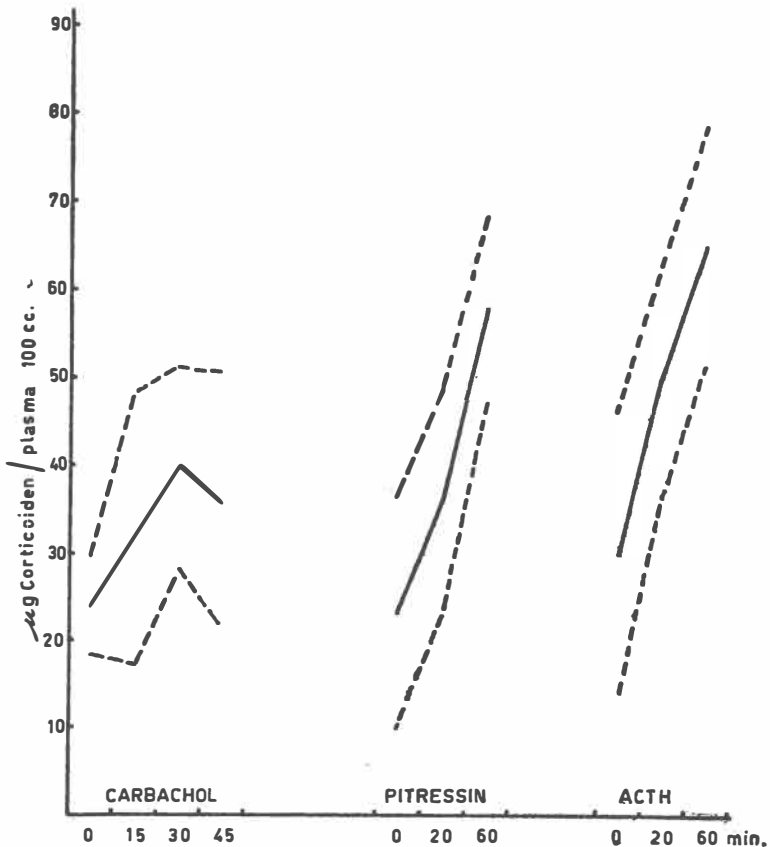


Fig. 5. Effect van de toediening van carbachol, pitressine en ACTH op het corticoïdengehalte in het plasma. Gemiddelde gegevens van 9 normale kinderen.



na de ACTH stegen de corticoïden gemiddeld 161 %. De „basale” plasmawaarden, uitgedrukt in  $\mu\text{g}$  hydrocortison, lagen tussen 18-30  $\mu\text{g}$  per 100 cc plasma. (fig. 5).

De resultaten van de diurese test die uitgevoerd werd bij 7 kinderen met een normale hypothalamische - hypophysaire functie, zijn weergegeven in fig. 6.

Na toediening van pitressine, carbachol en hypertone zoutsolutie werd in 't algemeen een aanzienlijke antidiurese waargenomen, die gepaard ging met een stijging van het soortelijk gewicht en de creatinine concentratie van de urineporties.

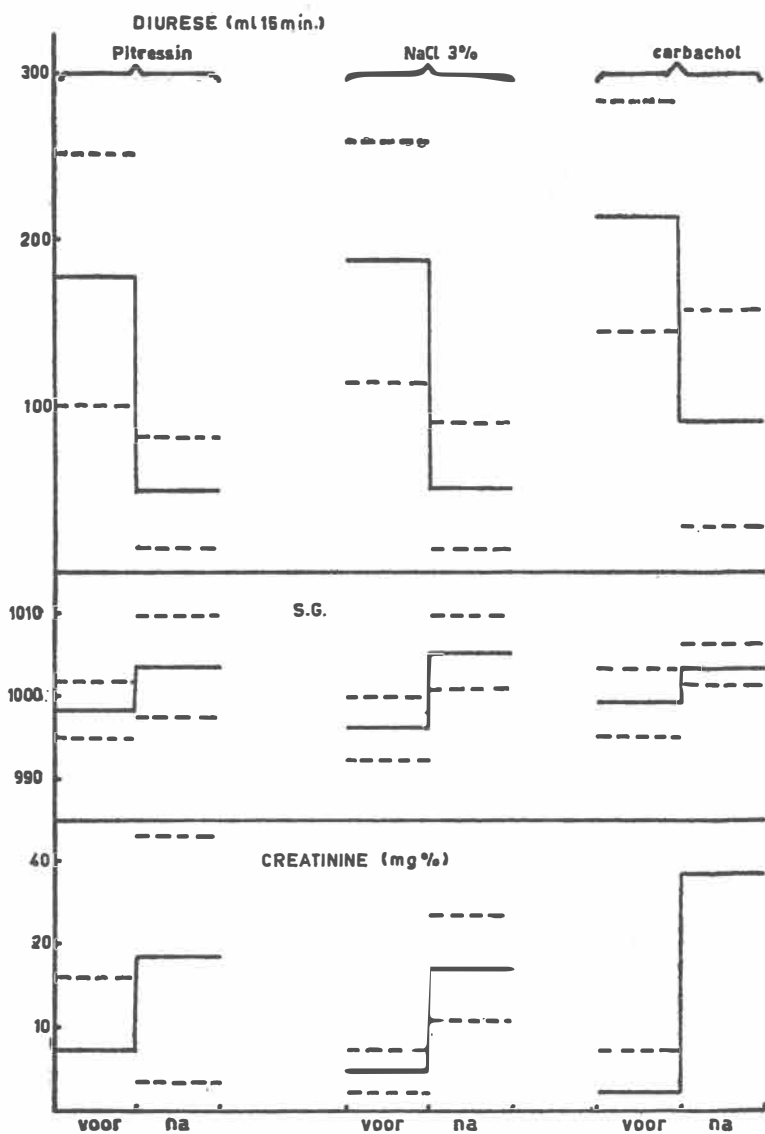


Fig. 6. Maximaal effect van toediening van pitressine, hypertone zout-solutie en carbachol op de diurese, cretinine concentratie en soortelijk gewicht van de urine. Gemiddelde gegevens van 7 normale kinderen.

## Hoofdstuk IV

### RESULTATEN VAN HET EIGEN ONDERZOEK

#### *Overzicht van de ziektegeschiedenissen*

In het onderzoek werden 12 kinderen betrokken. Van deze kinderen waren er 8 jongens en 4 meisjes. Bij enkele van de kinderen bestaat ogenschijnlijk een volledige uitval van de adeno-hypofysaire functie. Bij de meeste kinderen is deze uitval echter slechts gedeeltelijk en lijkt vooral de afscheiding van het thyreotroop hormoon verminderd te zijn. De meeste kinderen zijn ouder dan 10 jaar, 3 zijn er tussen de 6 en 10 jaar en twee zijn er jonger dan 6 jaar.

I. ♂ G. F. is 3 juli 1947 geboren. Het geboortegewicht was normaal. Bij deze jongen waren in 1948 en 1949 enkele tumoren op het hoofd ontstaan. Elders was aan de hand van een proefexcisie de diagnose eosinofiel granuloom gesteld. Tijdens de eerste opname, die in 1949 plaats vond, werd de jongen bestraald. In de hierop volgende jaren maakte het kind achtereenvolgens perioden door van betrekkelijk welbevinden, afgewisseld met perioden waarin de algemene toestand veel te wensen overliet. Het bleek, dat de jongen in toenemende mate in groei achterbleef. Zo woog hij in 1951 bij een lengte van 97 cm, 11.6 kg. Toen bleek dat zich eveneens een diabetes insipidus had ontwikkeld. De maximale concentratie van de urine bedroeg 1005. Aan de hand van de toendertijd uitgevoerde proefexcisie, waarbij bij patholoog-anatomisch onderzoek dubbelbrekende kristallen waren gevonden, was de diagnose op de ziekte van Hand-Schüller-Christian gesteld. Afwijkingen van de bloedchemie waren niet gevonden. In 1959 woog de jongen 22 kg. Hij was 118 cm lang. Hormonale therapie was inmiddels niet gegeven. Het cholesterolgehalte in het bloed was licht verhoogd (265 mg%). Het PBI was 3 %.

De handwortelfoto toonde een rijping van het skelet, die overeenkwam met de kalenderleeftijd van  $\pm$  8 jaar. De zijdelingse schedelfoto toonde naast de vele ophelderingen een grillig begrensde sella turcica. De uitscheiding van 17-ketosteroiden in de urine bedroeg 0.2 mg per etmaal en van 17 hydroxysteroiden 2.4 mg per etmaal. Er bestond een manifeste diabetes insipidus: het kind produceerde ongeveer 10 liter urine per dag. De J 131 opname in de schildklier bedroeg na 24 uur 15,3 % na toediening van thyreotroop hormoon bedroeg de opname 25,3 %. Het intellect van de jongen maakte de indruk normaal te zijn. De stemming was euphoor.

II. ♂ H. P. is 12 mei 1943 geboren. Het geboortegewicht bedroeg 3500 gr. Toen het kind 5 maanden oud was, hadden de ouders reeds bemerkt, dat het achter bleef in groei. Toen in 1947 de eerste opname plaats vond, was het gewicht 7300 gram en bedroeg de lengte 66 cm. De bloedchemie toonde normale waarden. Het cholesterolgehalte in het serum was aan de bovengrens van normaal (234 mg%). Het verloop van de glucose belastingscurve gaf geen afwijkingen. De skeletleeftijd, die werd bepaald aan de hand van de polsfoto, kwam overeen met een leeftijd van ongeveer twee jaar. Op de zijdelingse foto van de schedel bleek de sella turcica ondiep en vlak te zijn. De diagnose hypofysaire insufficiëntie werd gesteld en de hormonale behandeling werd begonnen. Deze behandeling heeft echter thuis niet regelmatig plaats gevonden. Toen de jongen in 1957 opnieuw werd opgenomen, woog hij 15 kg en was de lengte 84 cm. In het bloed werden de gehalten van het ureum en cholesterol verhoogd gevonden (494 mg/l en 312 mg%). Het PBI was 5 γ%. Er bleek een verhoogde insuline gevoeligheid te bestaan. De uitscheiding van 17 ketosteroiden in de urine was 1.0 mg per 24 uur en van 17 OH steroiden 2.8 mg per 24 uur. Het basaal metabolisme bedroeg —15 %. Een nader onderzoek, dat in 1959 plaats vond, nadat wél therapie was gegeven, toonde, dat de handwortelverbening nog sterk was geretardeerd (7 à 8 jr). De jongen was inmiddels gegroeid en woog 22 kg; de lengte was 105 cm. De J131 opname in de schildklier was na 24 uur 8.4 %, na toediening van thyreotroop hormoon ontstond geen stijging van de opname. De jongen is licht debiel.

III. ♀ T. D. werd op 2 juli 1946 geboren met een geboortegewicht van 3400 gram. Voordat het meisje een jaar oud was, was gebleken, dat ze achterbleef in groei. Vanaf 1948 werd regelmatig schildklierpoeder toegediend. Bij de eerste opname in 1949 woog het meisje 10.5 kg, de lengte was toen 79 cm. Het meisje had een goede eetlust en naar verhouding van de lichaamslengte was zij reeds toen te zwaar. Bloedchemisch waren er geen duidelijke afwijkingen behalve een verhoogd cholesterolgehalte in het bloed (281 mg%). Zowel de insuline belastingscurve als de glucose belastingscurve waren typisch voor hypofysaire- en schildklierinsufficiëntie. Het handwortelskelet toonde een verbening, die met een kalenderleeftijd van 1½ jaar overeenkomt. Op de schedelfoto was een zeer kleine sella turcica te zien. De uitscheiding van 17 kesteroiden in de over 24 uur verzamelde urine was nihil. Tijdens een opname, die in 1953 en 1956 plaats vond, konden deze gegevens worden bevestigd. Het basaal metabolisme bleek —17 % te zijn. Onder invloed van de ingestelde therapie was de verbening van het handwortelskelet iets vóórgelopen op de kalenderleeftijd. Op 13-jarige leeftijd had zich een aanzienlijke adipositas ontwikkeld: het meisje woog 41 kg en ze was 138 cm lang geworden. De J131 opname in de schildklier bedroeg na 24 uur 17.8 %, na toediening van thyreotroop hormoon 36.3 %. Het intellect van het meisje is redelijk. Ze bezoekt momenteel de ULO school.

IV. ♂ R. F. is 14 sept. 1947 geboren met een geboortegewicht van 2800 gram. Deze jongen werd in 1957 voor de eerste maal opgenomen. Er bestond een achtertstand in groei. Verder waren er geen duidelijke klachten. De lengte was 122 cm en het gewicht was 22.8 kg. Bloedchemisch onderzoek leverde in het geheel geen afwijkingen op. De handwortelfoto

toonde een verbening van de handwortelkernen, die overeenkwam met de leeftijd van 7 à 8 jaar. De zijdelingse schedelfoto toonde een normale sella turcica. De uitscheiding van 17 ketosteroiden bleek 4.3 mg per etmaal te zijn en van 17 hydroxysteroiden 2.2 mg per etmaal. Het basaal metabolisme was  $-3\%$ . In 1959 werd deze jongen nogmaals onderzocht. Er waren toen klachten over traagheid en kouwelijkheid. De lengte was toen 128 cm en het gewicht bedroeg 25 kg. Het cholesterolgehalte was 251 mg%. De handwortelverbening kwam overeen met de leeftijd van 8 jaar. De uitscheiding van 17 ketosteroiden was 5.6 mg per etmaal en van 17 hydroxysteroiden 8.2 mg per etmaal. De opname van J 131 in de schildklier was na 24 uur 25.3 %, na toediening van thyreotroop hormoon 31.3 %. Het intellect van deze jongen is redelijk: Hij volgt, zij het met enige moeite, ULO onderwijs.

V. ♂ A. B. werd op 18 maart 1949 geboren met een geboortegewicht van 3300 gram. Hij werd voor de eerste maal in 1954 in de kinderkliniek opgenomen, omdat hij dikwijls luchtweg- en gastro-intestinale infecties doormaakte. De jongen, die uit een gezin stamt, dat onder asociale omstandigheden leefde, was weinig gegroeid. Later werd hij in een kindertehuis opgenomen, toen zijn ouders waren gescheiden. In 1954 was de jongen 96 cm lang en 14 kg zwaar. De bloedchemie was normaal. De handwortelfoto toonde een skeletontwikkeling, die met de leeftijd van twee jaar overeenkwam. De sella turcica bood een normaal aspect. De glucose belastingscurve had een wat vlak beloop. De uitscheiding van 17 ketosteroiden in de urine was 1.6 mg per etmaal. Hij werd later nog enkele malen gezien. Het basaal metabolisme was in 1955  $-8.4\%$ . De uitscheiding van 17 ketosteroiden was toen 1.3 mg per etmaal. In 1959 was de jongen 121 cm en bedroeg het gewicht 24 kg. De uitscheiding van 17 ketosteroiden was toen 2.4 mg per etmaal, van 17 hydroxysteroiden 4.8 mg per etmaal. Het PBI was 2.6  $\gamma\%$ . De handwortelfoto toonde een skeletrijping, die met de leeftijd van 8 jaar overeenkwam. De opname van J 131 in de schildklier bedroeg na 24 uur 14.5 %. Na thyreotroop hormoon 26.5 %. De jongen maakt een deبيهle indruk.

VI. ♂ W. S. is geboren op 26 maart 1949 met een normaal geboortegewicht. Het kind werd in 1950  $1\frac{1}{2}$  jaar oud voor de eerste maal opgenomen omdat hij frequent braakte. De voedingstoestand bleek slecht te zijn. Het gewicht bedroeg toen 6280 gram! De röntgencontrastfoto's, die bij een volgende opname werden gemaakt lieten een vernauwing van de oesophagus zien, waarboven de voeding bleef staan. Voorts bestond er een thorax-maag. In het verloop van de volgende jaren werd het kind dikwijls op de keel-neus-oorheelkundige afdeling gezien en behandeld. In 1958 werd hij weer in de kinderkliniek opgenomen. Er had zich inmiddels een duidelijke groeiachterstand ontwikkeld. De jongen was 108 cm lang en woog 14.8 kg. De bloedchemie was normaal. Er was een achterstand in de ontwikkeling van het handwortelskelet (6 à 7 jaar).

Het basaal metabolisme was  $-18\%$ . Het PBI was  $4\frac{1}{4}\%$ . De uitscheiding van 17 ketosteroiden bedroeg 2.0 mg. In 1959 werd de jongen nogmaals onderzocht. In de rijping van het handwortelskelet was weinig verandering opgetreden. De glucose belastingscurve verliep vlak. De uitscheiding van 17 ketosteroiden in de urine was 1.7 mg per etmaal.

en van 17 hydroxysteroiden 0.6 mg per etmaal. De opname van J 131 in de schildklier was na 30 uur 37.9 %. Na toediening van thyreotroop hormoon 78.8 %. Vermoedelijk heeft de jongen in zijn gehele leven een ijzergebreksanaemie gehad. Zijn haemoglobinegehalte is steeds tussen de 9 en 10 gr% geweest. Het intellect van deze jongen maakt de indruk goed te zijn.

VII. ♂ K. O. werd 20 december 1949 met een gewicht van 2750 gram geboren. In 1953 werd de jongen voor de eerste maal in de kinderkliniek opgenomen, omdat hij te klein bleef en omdat de ouders, die familie van elkaar zijn, hadden opgemerkt, dat botverkrommingen van de benen optraden. De jongen woog toen 11.6 kg en hij was 77 cm lang. De bloedchemie was normaal. Op de handwortelfoto was een lichte achterstand van de verbening te zien. De uitscheiding van 17 ketosteroiden was 1.2 mg per etmaal. Hoewel de jongen tot 1958 regelmatig kleine hoeveelheden testosteron had gekregen, bleek, dat in 1958 de groeiachterstand sterk uitgesproken was (20.1 kg, 107 cm). De handwortelverbening kwam overeen met de leeftijd van 6 à 7 jaar. De uitscheiding van 17 ketosteroiden was 2.5 mg per 24 uur. Een verder onderzoek, dat in 1959 plaats vond, nadat lange tijd testosteron was gegeven, leverde voor de botdifformiteiten géén duidelijke etiologie op. De jongen was dorstig geworden. Het gewicht was nu 24 kg en de lengte was 111 cm. Het cholesterolgehalte in het serum was 262 mg%. De opname van J 131 in de schildklier bedroeg na 24 uur 15.1 %. Na thyreotroop hormoon-toediening 60.9 %. Op school kan de jongen niet goed meekomen.

VIII. ♂ W. K. werd op 23 mei 1952 geboren met een normaal geboortegewicht. Het kind werd op verzoek van de kinderpsychiater in 1959 in de kinderkliniek opgenomen. Er bestond een duidelijke groeiachterstand: de lengte was 111 cm en het gewicht bedroeg 28.7 kg en was dus relatief veel te hoog. Bij het onderzoek van de bloedchemie bleek een licht verhoogd cholesterolgehalte van het serum te bestaan (258.9 mg%). De handwortelfoto toonde een skeletontwikkeling van 4 jaar. De begrenzing van de sella turcica maakte een normale indruk. Ook het verloop van de glucose belastingcurve was normaal. De uitscheiding van 17 ketosteroiden was 3.3 mg per etmaal, van 17 hydroxysteroiden 2.1 mg per etmaal. Na 24 uur was de opname van J 131 in de schildklier 13.2 %, de opname steeg na toediening van thyreotroop hormoon tot 46.9 %. De jongen is geestelijk evident geretardeerd.

IX. ♀ R. H. is 15 juli 1952 geboren. Het geboortegewicht was 3400 gram. Het meisje werd in 1959 in de kinderkliniek opgenomen, nadat in een ziekenhuis elders de diagnose diabetes insipidus was gesteld. Sinds een jaar bestonden er klachten over polyurie en polydipsie. Bloedchemisch waren er, behalve een soms iets verhoogd gehalte aan electrolyten en ureum, géén afwijkingen. Het bloedcholesterol was 260.7 mg%. De ontwikkeling van het handwortelskelet was in overeenkomst met de leeftijd. De sella turcica was op de schedelfoto normaal. De uitscheiding van 17 ketosteroiden en hydroxysteroiden was resp. 5 en 7.1 mg per 24 uur. Deze waarden zijn met het oog op de grote hoeveelheid urine onnauwkeurig bepaald. De glucose belastingcurve vertoont een stijging tot 193 mg%, maar keert terug tot de uitgangswaarde. Het meisje pro-

duceert 8-12 liter urine per dag. De opname van J 131 in de schildklier bedroeg na 24 uur 18.4 %. Na toediening van thyreotroop hormoon was de opname 31 %. Het intellect van het meisje is normaal.

X. ♂ C. O. geboren 10 maart 1953 met een geboortegewicht van 3000 gram. Toen het kind 10 maanden oud was, hadden de ouders bemerkt, dat het kind achter was in vergelijking met zijn leeftijdgenoten. Toen de jongen in 1955 werd opgenomen, sprak hij nog niet. Hij was te klein (88 cm). Het gewicht bedroeg 12.3 kg. Er waren verder klachten over een frequente mictie, er bestond een lichte exophthalmus. Bloedchemisch waren er geen afwijkingen. De handwortelkernen waren ontwikkeld in overeenkomst met de leeftijd van 1½ jaar. De uitscheiding van 17 ketosteroiden bedroeg toen 1.8 mg per 24 uur. Aan deze jongen werd enige tijd thyroid extract voorgeschreven. Ook in 1959 bestaat er een groeiachterstand. De jongen is dan 108 cm lang en hij weegt 17.9 kg. De bloedchemie is normaal. De ontwikkeling van de handwortelkernen komt overeen met de leeftijd van 4 jaar. De sella turcica is onscherp begrensd en klein. Het PBI is 8 γ%. De uitscheiding van 17 ketosteroiden in de 24 uur's urine is 0.8 mg, van de 17 hydroxysteroiden 1.2 mg. De opname van J 131 in de schildklier is na 24 uur 24.7 %, na toediening van thyreotroop hormoon 47.8 %. De jongen is duidelijk mentaal geretardeerd.

XI. ♀ R. K. werd 31 augustus 1954 met een gewicht van 3900 gram geboren. In 1958 werd het meisje voor de eerste maal opgenomen om na te gaan of er een oorzaak voor de groeiachterstand kon worden gevonden. Het meisje was toen 85 cm lang en ze woog 13 kg. Ze maakte een dorstige indruk. Bloedchemisch waren er geen afwijkingen. Op de handwortelfoto was een lichte achterstand te zien. De sella turcica was normaal; de glucose belastingscurve toonde een vlak verloop. De uitscheiding van 17 ketosteroiden was 1.8 mg per etmaal en van 17 hydroxysteroiden redelijk gegroeid: de lengte was 94 cm en het gewicht bedroeg 15.7 kg. 2.4 mg per etmaal. Het onderzoek werd in 1959 uitgebreid nadat gedurende ongeveer één jaar regelmatig durabolin was gegeven. Het meisje was redelijk gegroeid; de lengte was 94 cm en het gewicht bedroeg 15.7 kg. De opname van J 131 in de schildklier bedroeg 4.6 %, na toediening van thyreotroop hormoon 26.3 %.

XII. ♀ A. R. werd op 18 maart 1955 met een gewicht van 4200 gram geboren. Op de leeftijd van zeven maanden werd ze in de kinderkliniek opgenomen wegens recidiverende luchtweginfecties. Ze woog toen 6370 gram. Ook later in 1957 en 1958 werd ze opgenomen met klachten over een pijnlijke defaecatie en buikpijn. De faeces was regelmatig met ascaris-eieren besmet. In 1959 werd een uitvoerig onderzoek ingesteld naar de aard van de evidente groeiachterstand. Het meisje woog toen 13 kg en ze was 92 cm lang. Bloedchemisch waren er geen duidelijke afwijkingen. Het PBI was normaal (7.5 γ%). De glucose belastingscurve vertoonde een vlak beloop. Op de handwortelfoto was te zien, dat de ontwikkeling van de beenkernen achter was bij de leeftijd. De uitscheiding van 17 ketosteroiden in de urine was 1.8 mg per etmaal, van 17 hydroxysteroiden 1.5 mg per etmaal. De opname van J 131 in de schildklier was na 24 uur 3.7 %. Na toediening van thyreotroop hormoon was de opname 14.9 %. Het intellect van het meisje maakte de indruk normaal te zijn.

### *Toelichting op de ziektegeschiedenissen:*

Bij de eerste drie patienten werd de diagnose hypophysaire insufficiëntie ook bij het klinische onderzoek gesteld. Bij twee van deze patienten was de groeiachterstand al voordat het eerste levensjaar was voltooid, opgemerkt. Bij het meisje met diabetes insipidus (IX) waren pas bij het verdere onderzoek ook adeno-hypophysaire uitvalsverschijnselen aantoonbaar. Bij de overige patienten bleek bij het onderzoek eveneens een duidelijke hypofunctie van de adeno-hypophysis te bestaan, die bij het klinische onderzoek veel minder evident leek, dan bij de eerste drie patienten. In de meeste gevallen betrof het hier een onvoldoende secretie van thyreotroop hormoon. In een enkel geval moet men veronderstellen, dat er een verminderde secretie van ACTH bestaat (VI). In de serie patienten zijn uitsluitend kinderen opgenomen, waarvan het geboortegewicht normaal was.

Enkele kinderen waren reeds om andere redenen in de kinderkliniek opgenomen, voordat het onderzoek terwille van de groeiachterstand plaats vond. Dit geldt vooral bij de patienten I, V, VI en XII. Bij de patient, aangeduid onder nummer I is een beschadiging van de hypofyse duidelijk, die in het verloop van het primaire lijden is ontstaan. Bij de andere drie patienten is deze samenhang veel minder duidelijk, zodat de neiging bestaat om coincidenteel een hypophysaire stoornis aan te nemen. Bij de patient, die besproken werd onder nummer V is de kwaliteit en wellicht ook de kwantiteit van het opgenomen voedsel vóór de eerste opnamen onvoldoende geweest, waarbij dan nog komt, dat hij dikwijls infecties heeft doorgemaakt. Deze feiten alleen zijn reeds in staat om in een onvoldoende ontwikkeling te resulteren. Voor een reeds langdurig bestaande verminderde hypophysefunctie zou echter kunnen pleiten, dat reeds tijdens de eerste opname werd overwogen, dat een hypothyreose zou bestaan. In het algemeen is de groeiachterstand, die bij kinderen, welke recidiverende (luchtweg) infecties doormaakten minder sterk uitgesproken, terwijl verschijnselen, die aan hypothyroïdie doen denken, geheel ontbreken. Dat de samenstelling van de voeding ook een rol van betekenis speelde, is minder waarschijnlijk, omdat na overplaatsing in een kindertehuis de lengteachterstand bleef bestaan. Wel is hij na deze overplaatsing zwaarder geworden.

Eensluidende argumenten kunnen worden aangevoerd voor de jongen, die onder nummer VI wordt beschreven en die vermoedelijk



gedurende een groot deel van zijn leven een ijzergebreksanaemie heeft gehad en die ten gevolge van de oesophagusafwijkingen gedurende lange tijd een onvoldoende hoeveelheid calorieën zal hebben opgenomen. In het algemeen is echter bij deze magere kinderen de lengtegroei ongestoord. De patient (VII) heeft botdifformiteiten, waarvoor geen duidelijke oorzaak is gevonden. Deze botafwijkingen kunnen een zekere lengteachterstand wel verklaren. De opvallend sterke groeiachterstand deed echter vermoeden, dat de botafwijkingen niet alleen de oorzaak hiervan konden zijn. Ook voor het meisje, dat onder nummer XII wordt besproken, geldt, dat ze frequent luchtweginfecties doormaakte en dat ze dikwijls met ascariden was besmet. De groeiachterstand was hier echter, evenals bij patient VII zodanig, dat nog een andere factor in het spel moest zijn.

Er zijn 12 patienten besproken, die allen bepaalde uitvalsverschijnselen hebben van de hypophyse. In dit en het volgende hoofdstuk zullen de bij deze kinderen verrichte onderzoekingen, aan een nadere beschouwing worden onderworpen.

Hoewel volgens de gegevens in de literatuur het intellect dikwijls als normaal wordt beoordeeld bij patienten met hypophysaire insufficiëntie, werd in de Groningse kinderkliniek de indruk verkregen, dat het intellect van de onderzochte kinderen soms redelijk, maar meestal minder was dan dat van de normale kinderen. Het is echter niet mogelijk om deze beweringen met feiten te staven: een gedetailleerd onderzoek ter bepaling van de intelligentie van de kinderen, is namelijk niet gedaan.

#### *Groei:*

a. De kinderen, die in het onderzoek zijn opgenomen vertonen een groeiachterstand. Alleen bij het patientje R. H. is dat niet duidelijk het geval. Bij haar bleken bij het klinische onderzoek geen duidelijke tekenen van adeno-hypophysaire insufficiëntie te bestaan.

In de literatuur wordt aangegeven, dat bij kinderen met hypophysaire insufficiëntie de groeiretardatie in het algemeen niet optreedt voordat de kinderen twee tot drie jaar oud zijn. De gegevens, die in de kinderkliniek zijn verzameld, bevestigen de literatuurgegevens niet. Juist bij de kinderen met tekenen van hypophysaire uitval op jeugdige leeftijd blijkt, dat de achterstand in de lengtegroei in het algemeen voordat het eerste levensjaar is voltooid, reeds

is opgemerkt. Alleen bij de patient, die lijdt aan de ziekte van Hand-Schüller-Christian heeft de groeiachterstand zich op een veel later tijdstip gemanifesteerd (tabel 1).

TABEL 1

Naam en geslacht	Geboortedatum	Begin groei retardatie (jr)	Leeftijd 1e onderzoek	Lengte (cm)	Botleeftijd (jr)	Geboortegew. (kg)	Commentaar
G. F. ♂	3- 7-'47	7 à 8	8- 4-'59	118	7	norm.	diabetes insipidus
H. P. ♂	12- 5-'43	< 1	3- 3-'47	66		3.5	
T. D. ♀	2- 7-'46	< 1	19- 5-'49	79	1½	3.45	
R. F. ♂	14- 9-'47		7-11-'57	122	7	2.8	
A. B. ♂	18- 3-'49	1 à 2	22- 5-'59	121	7	3.3	frequente infecties
W. S. ♂	26- 3-'49	< 1	3- 3-'58	108	5-6	3.4	oesophagusstenose
K. O. ♂	20-12-'49	1	4-11-'58	107	7	2.8	botstoornis
W. K. ♂	23- 5-'52		1- 9-'59	111	5	3.9	geboortetrauma
R. H. ♀	15- 7-'52		9- 9-'59	118	7	norm.	diabetes insipidus
C. O. ♂	10- 3-'53	< 1	21- 4-'59	108	4-5	3.0	debilitas mentis
R. K. ♂	31- 8-'54	2 à 3	3-11-'58	85	3	3.9	
A. R. ♀	18- 3-'55	< 1	6-12-'57	84	2-3	4.2	frequente infecties

b. Moment en aanleiding van het eerste onderzoek:

De kinderen, waarbij de achterstand in de lichamelijke ontwikkeling sterk uitgesproken is, zijn in het algemeen toen ze nog zeer jong waren, voor de eerste maal onderzocht. De diagnose hypofysaire insufficiëntie werd dan betrekkelijk spoedig bevestigd.

Anders was het met de kinderen, waarbij de groeiachterstand minder opvallend was, of waarbij die achterstand ook op een andere oorzaak kon berusten. Bij deze patienten werd meestal de diagnose pas gesteld, nadat nieuwere methoden van onderzoek waren ingevoerd. Meestal was er dan een andere oorzaak in het spel geweest, die de kinderen de eerste maal kliniekwaarts had gevoerd (debilitas mentis, oesophagusstenose, botanomalieën) (tabel 1).

c. Geboortegewicht:

Bij de bij het onderzoek betrokken patienten bleek het geboortegewicht binnen de normale grenzen te liggen. De groeiachterstand moet dus duidelijk na de geboorte zijn begonnen, vermoedelijk omdat gedurende het foetale leven en de eerste periode na de geboorte, onder

invloed van moederlijke hormonen, een achterstand kan worden voorkomen.

Ook de gegevens in de literatuur vermelden bij patienten, die lijdende zijn aan hypophysaire insufficiëntie, een normaal geboortegewicht (WILKENS).

d. In fig. 7 is de verhouding weergegeven van de lichaamslengte van de patienten ten opzichte van de normale lengte op het moment

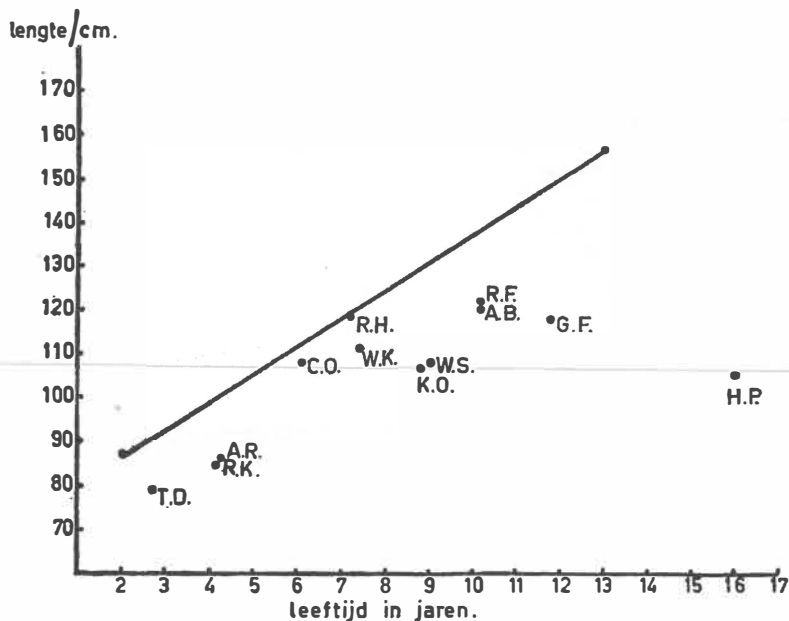


Fig. 7. Verhouding van de lichaamslengte en de leeftijd waarop de kinderen met groeiachterstand voor de eerste maal werden onderzocht. De zwarte lijn geeft de normale lengte weer.

dat nog géén of weinig therapie is toegediend. Vooral bij de oudste patient is de achterstand dan aanzienlijk. Alleen het eerder vermelde patientje met diabetes insipidus heeft een lichaamslengte, die de normale lengte vrijwel evenaart.

e. Het verloop van de groei, gedurende de periode, dat de kinderen in de kliniek zijn gecontroleerd is in fig. 8 weergegeven. De behandeling werd meestal ingesteld met testosteron en pulvis glandulae thyroïdeae.

Het tijdstip waarop met de behandeling werd begonnen, is aan-

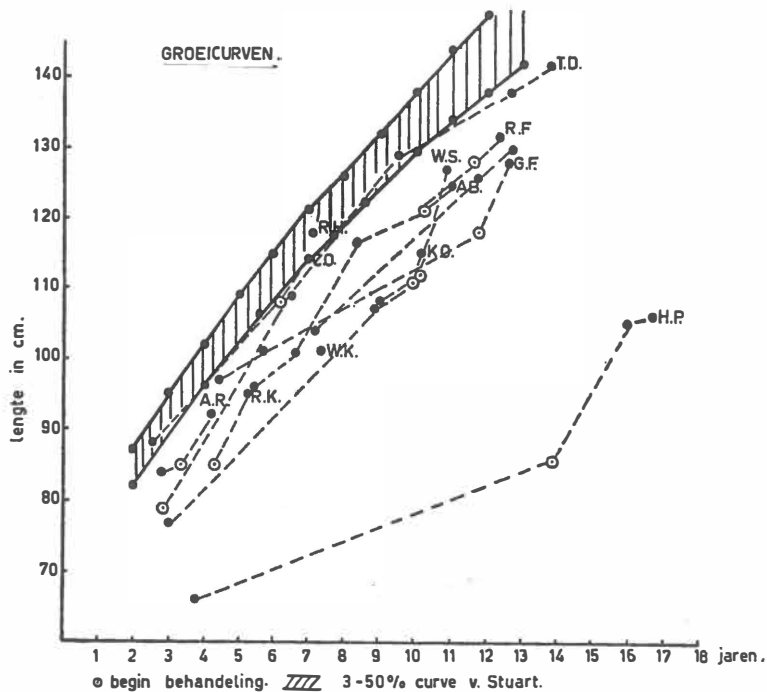


Fig. 8. Verloop van de groei bij kinderen met tekenen van hypophysaire insufficiëntie vóór en na de behandeling.

gegeven. Ook voordat de behandeling werd ingesteld, heeft groei in meer of mindere mate plaats gevonden. Het minst is de oudste patient gegroeid, die over een periode van 10 jaar slechts 16 cm groeide!

#### *Ontwikkeling van het handwortelskelet:*

Bij 11 van de 12 patienten, die in het onderzoek zijn betrokken, bleek, dat de ontwikkeling en de verbening van het handwortelskelet was vertraagd. Alleen bij het meisje R. H. met diabetes insipidus is dit niet het geval. Bij de overige kinderen varieerde de achterstand in de ontwikkeling van de handwortel in intensiteit. Het blijkt, dat de botachterstand het meest opvallend is bij de kinderen met tekenen van panhypopituitarisme (40-54 %).

Uit fig. 9 blijkt, dat in de meeste gevallen bij een bepaalde handwortelleeftijd een voor die handwortelleeftijd ongeveer overeenkomstige lengtegroei bestaat. Dit wijst er op, dat de lengtegroei en de

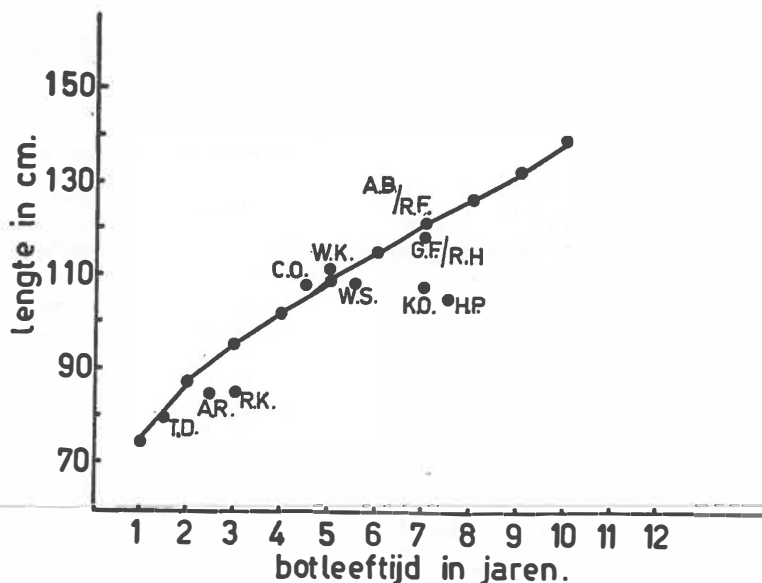


Fig. 9. De verhouding van de lengte van de kinderen met groeiachterstand uitgezet tegen de botleeftijd. De zwarte lijn geeft de normale lengte aan.

ontwikkeling van het handwortelskelet ongeveer gelijke tred met elkaar houden. Deze bevinding is in overeenstemming met de gegevens uit de literatuur. De lichaamsproporties van de kinderen met hypophysaire insufficiëntie blijven in het algemeen binnen normale grenzen. De gegevens van enkele patienten in deze figuur wijken af. K. O. heeft behalve tekenen van hypophysaire insufficiëntie eveneens botafwijkingen en de jongen is onder invloed daarvan ook niet optimaal gegroeid. Bij H. P., de oudste in het onderzoek betrokken patient, is de divergentie van de lichaamsproporties reeds in veel sterker mate aanwezig dan bij de andere, veel jongere kinderen.

#### *Onderzoek van de bloedchemie:*

Het gehalte van electrolyten en ureum in het serum werd af en toe verhoogd gevonden bij het patientje met diabetes insipidus in

een periode, dat zij een licht gedehydrateerde indruk maakte. Meestal was de opname van vocht voldoende om het electrolyt- en ureumgehalte binnen normale perken te houden. De andere patienten, die zijn beschreven, vertoonden een normaal electrolytgehalte. Alleen bij H. P. werd bij het bloedonderzoek steeds een verhoogd ureumgehalte gevonden.

#### *Bloedsuikercurven:*

Zoals blijkt uit tabel 2 verloopt bij de patienten A. B., W. S., R. K., A. R. de glucoscurve betrekkelijk vlak. Bij drie van deze patienten (A. B., R. K., A. R.) staat, mede blijkens de resultaten van het verdere onderzoek, de schildklierdeficiëntie op de voorgrond. Bij twee van de kinderen (G. F., W. K.) verloopt de glucosebelastingcurve normaal. Bij W. K. staat eveneens de schildklierdeficiëntie op de voorgrond. De andere patient lijdt aan de ziekte van Hand- Schüller-Christian. Bij dit kind blijkt bij het onderzoek eveneens een verminderde bijnierfunctie.

Bij twee patienten met tekenen van panhypopituitarisme is de glucosetolerantie verminderd (H. P., T. D.). Bij deze kinderen bedragen de hoogste gevonden bloedsuikerwaarden 214 en 184 mg %. Evenzo is bij het patientje R. H. met diabetes insipidus de glucosetolerantie verminderd. Bij haar bedraagt de hoogste gevonden bloedsuikerwaarde 193 mg %. Het is niet duidelijk hoe, de verhoogde bloedsuiker bij de kinderen met hypophysaire insufficiëntie ontstaat. Vermoedelijk zullen er een aantal factoren voor verantwoordelijk moeten worden gesteld, zoals, wanneer ten gevolge van een verminderde stofwisseling, een verminderde insuline productie, een verminderd vermogen van de lever om glycogeen op te slaan en een naar verhouding grotere productie van bijnierschors-hormonen dan bijvoorbeeld schildklierhormoon (WILKENS) ontstaat.

TABEL 2

Naam	Max. bloed-suiker (mg %)
G. F.	155
H. P.	214
T. D.	184
R. F.	
A. B.	135
W. S.	124
K. O.	
W. K.	156
R. H.	193
C. O.	
R. K.	120
A. R.	124

Met betrekking tot de functie van de schildklier werden onderzoeksmethoden toegepast, waarvan de methodiek reeds in het vorige hoofdstuk werd beschreven. Het basaal metabolisme, het cholesterolgehalte en eiwit gebonden jodium in het bloed werd gemeten. Verder werd bij de patienten het gedrag van radioactief jodium ten opzichte van de schildklier bepaald, terwijl in de meeste gevallen eveneens de uitscheiding in de urine en het gehalte van jodium 131 in het plasma en het PBI 131 in het plasma werd gemeten.

#### *Basaal metabolisme:*

De waarde van de bepalingen van het basaal metabolisme op de kinderleeftijd is maar zeer betrekkelijk. In werkelijkheid is het kind zelden onder basale condities, vooral wanneer het als onderwerp bij een bepaald onderzoek fungeert. In de kinderkliniek in Groningen is het de ervaring, dat zelfs bij een herhaling van de basaal metabolisme bepalingen men niet zonder meer mag aannemen, dat het kind onder optimaal rustige omstandigheden verkeert. Bij de patienten, waarbij het basaal metabolisme werd bepaald (tabel 3),

TABEL 3

Naam	B. M. (%)	Cholesterol (mg%)	PBI ( $\mu\text{g } \%$ )	24 uren opname J131 (%)	24 uren opname J 131 na TSH (%)	Toename na TSH (%)
G. F.		265.0	3.0	15.3	25.3	65.4
H. P.	—15	377.3	4.0	8.4	10.0	19.0
T. D.	—23	238.0	—	17.8	36.3	104.9
R. F.	—3	251.0	7.5	25.3	31.3	23.7
A. B.	—8	191.0	2.6	14.5	26.5	82.7
W. S.	—18	168.0	4 $\frac{1}{4}$	37.9	78.8	107.9
K. O.		262.7	7.0	15.1	60.9	303.3
W. K.		250.9	—	13.2	46.9	252.2
R. H.		260.7	9.0	18.4	31.0	64.0
C. O.	+17	190.5	8 $\frac{1}{4}$	24.7	47.8	93.5
R. K.	—10	209.0	16.3	4.6	26.3	450.0
A. R.		195.1	7.5	3.7	14.9	302.7

was het meestal aan de lage kant. Alleen bij de patient C. O. werd een waarde van + 17 % gevonden. Bij dit jonge kind, dat geestelijk is beschadigd, mag men zeker niet aannemen, dat de bepaling onder optimaal basale omstandigheden heeft plaats gevonden.

### *Cholesterol:*

Bij alle patienten, die in het onderzoek zijn betrokken, werden cholesterolbepalingen verricht. Bij de patienten G. F., H. P., R. F., K. O., W. K. en R. H. was het gehalte meer dan 250 mg %. Bij 5 van deze 6 patienten is het gehalte slechts weinig verhoogd. Alleen bij de patient H. P. is een flinke stijging van het cholesterol gevonden (377.3 mg %). Bij deze jongen bestaat vermoedelijk als gevolg van een langdurige, te geringe secretie van thyreotroop hormoon, een fibrose van de schildklier. Bij de andere kinderen is de schildklierdeficiëntie weinig uitgesproken en lijkt er weinig correlatie te bestaan tussen het cholesterolgehalte van het bloed en de klinische tekenen van hypothyroïdie.

Bij de beide zeer jeugdige kinderen met secundaire hypothyroïdie is het cholesterolgehalte normaal gevonden, zoals dat meestal bij jonge kinderen het geval is, zelfs wanneer ze lijden aan een primaire hypothyroïdie.

### *Eiwitgebonden jodium (PBI):*

In tabel III staan eveneens de waarden vermeld, die voor het gehalte van eiwitgebonden jodium in het bloed werden gevonden. Bij de meeste kinderen met tekenen van hypophysaire insufficiëntie was het PBI normaal. Dit was zelfs het geval bij de patient H. P. met hypophysaire insufficiëntie, waarbij tekenen van een deficiënte schildklierwerking op de voorgrond staan.

Bij G. F. en A. B. was het PBI verlaagd. Bij A. B. is de insufficiëntie van de hypophyse zeker niet opvallend.

Bij R. K., een van de jongste patientjes, die in het onderzoek werden betrokken, was het PBI verhoogd. Hoewel niet met zekerheid te achterhalen, werd het gebruik van jodium door de familie van het meisje en de huismedicus ten stelligste ontkend.

Het is mogelijk, dat het PBI in het algemeen normaal wordt gevonden (SKANSE, PETERS), omdat, als gevolg van de verlaagde stofwisseling, het door de schildklier nog geproduceerde hormoon minder snel door de weefsels wordt verbruikt. Het hormoon zou daardoor langer in de circulatie blijven.

Bij de interpretatie van de PBI bepalingen dient men te bedenken, dat deze metingen bijzonder kwetsbaar zijn. Sporen exogeen jodium veroorzaken foutieve uitkomsten.

Een betere bepalingsmethodiek is het butanol extractie jodium



(BEI), waarbij het werkzaam schildklierhormoongehalte in het bloed wordt gemeten. Deze metingen zijn echter in Groningen nog niet mogelijk.

### *Jodium 131:*

De resultaten van het onderzoek, dat met radioactief jodium werd verricht bij de onderzochte patienten, zijn weergegeven in fig. 10.

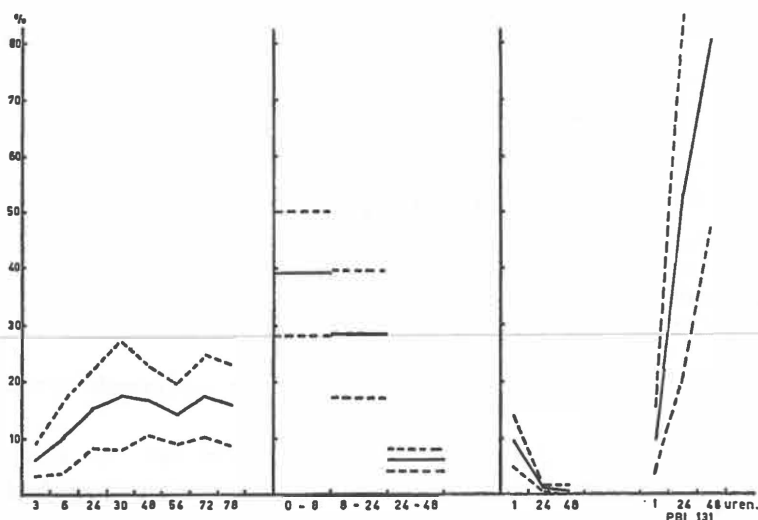
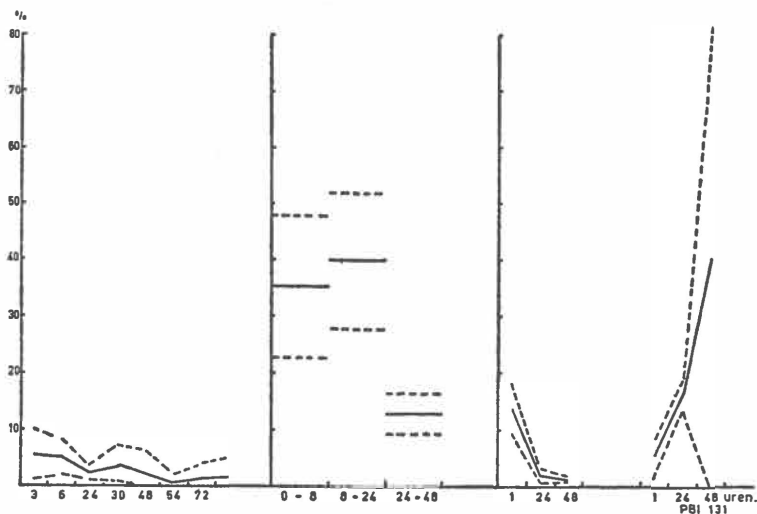


Fig. 10. Resultaten van het onderzoek met J 131 bij 12 kinderen met groeiachterstand. Links: Opname van J 131 in de schildklier. Midden: Uitscheiding van J 131 met de urine. Rechts: J 131 activiteit per liter plasma en percentage PBI 131 van de totale plasmaactiviteit.

In het algemeen wordt gedurende de eerste acht uur na de toediening van de tracer-dosis de grootste hoeveelheid J 131 uitgescheiden. Dit is alleen niet het geval bij de patient en H. P. en K. O.. Bij beide kinderen bestaat o.a. een secundaire hypothyroïdie. Het excretiepatroon van J 131 met de urine doet denken aan dat van de patienten met primaire hypothyroïdie (zie fig. 11). Ook daarbij is gedurende de tweede periode van de eerste 24 uur na de toediening van radioactief jodium de uitscheiding hoger dan gedurende de eerste 8 uur na de toediening. Vermoedelijk speelt ook de nierfunctie bij de mate van uitscheiding een rol, zodat de schildklier-



Fi. 11. Resultaten van het onderzoek met J 131 bij 8 kinderen met primaire hypothyroïde. Links: Opname van J 131 in de schildklier. Midden: Uitscheiding van J 131 met de urine. Rechts: J 131 activiteit per liter plasma en percentage PBI 131 van de totale plasmaactiviteit.

deficiëntie hier niet de enige oorzaak voor de vertraagde excretie zal zijn.

De gehalten van J 131 in het plasma na één uur zijn meestal hoger dan bij de normale kinderen. Alleen bij patient A. B. en C. O. is het gehalte binnen normale grenzen. Deze hogere plasmawaarden benaderen of evenaren soms de waarden, die bij kinderen met primaire hypothyroïdie zijn gevonden. Vermoedelijk wordt deze verhoging veroorzaakt, doordat als gevolg van de verminderde schildklierfunctie een zekere stuwning van J 131 in het bloed ontstaat.

Ondanks een in meer of mindere mate ontbreken van stimulering door de hypophyse vindt de vorming van een aanzienlijk percentage PBI 131 plaats. Dit wijst erop, dat er een aanzienlijke hormoonvorming blijft bestaan (TAUROG c.s.). Alleen bij de beide jongste patientjes R. K. en A. R. vindt de eiwitbinding van jodium in mindere mate plaats.

De opname van J 131 in de schildklier is verminderd vergeleken met de normale kinderen, maar vindt in het algemeen even snel plaats. Ook het meisje R. H. met diabetes insipidus heeft een verlaagde opname van J in de schildklier.

Alleen bij de patient W. S. kan men de opname normaal noemen. Helaas zijn bij deze jongen de schildkliermetingen slechts tweemaal verricht.

### *J 131 na thyreotroop hormoon:*

De gegevens van de gedragingen van J 131 na de toediening van thyreotroop hormoon (Ambinon) zijn in fig. 12 opgesteld.

Het excretiepatroon van J 131 met de urine benadert dat van normale patienten. Alleen bij H. P. handhaaft het aanvankelijke

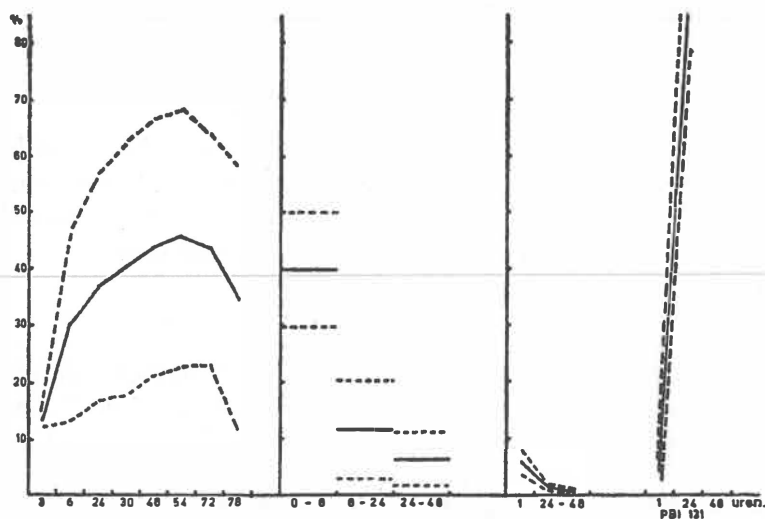


Fig. 12. Resultaten van het onderzoek met J 131 na toediening van thyreotroop hormoon bij 12 kinderen met groeiachterstand. Links: Opname van J 131 in de schildklier. Midden: Uitscheiding van J 131 met de urine. Rechts: J 131 activiteit per liter plasm aen percentage PBI 131 van de totale plasmaactiviteit.

hypothyroïde excretiepatroon zich. In de periode van 8-24 uur wordt iets meer radioactiviteit uitgescheiden, dan gedurende de eerste 8 uur na de toediening.

Helaas zijn onvoldoende plasmawaarden bepaald om conclusies te trekken. Vermoedelijk zal het gehalte van J 131 in het plasma, na toediening van thyreotroop hormoon dalen tot een ongeveer normaal niveau.

Het effect van thyreotroop hormoon op de J 131 — opname in

de schildklier is sterk verschillend. Na thyreotroop hormoon stijgt de opname tot 88 % bij patient W. S., waarbij ook vóór de toediening van thyreotroop hormoon een normale opname bestond. Een ander uiterste wordt gedemonstreerd aan de hand van de curve van de patient H. P., waarbij na de toediening van thyreotroop hormoon géén of nauwelijks stijging van de opname optrad. Men is dus gerechtigd om te veronderstellen, dat bij deze jongen de schildklier niet meer in staat is om op de toediening van thyreotroop hormoon te reageren, zodat er vermoedelijk een uitgebreide fibrose van de schildklier bestaat.

In de meeste andere gevallen is de reactie zeer redelijk.

Vervolgens worden de resultaten van het onderzoek besproken, dat werd ingesteld naar de functie van de bijnier.

Bepaald werd in verband hiermee, het gehalte van 17 ketosteroïden en 17 hydroxysteroïden in de urine en het gehalte van bijnierschorssteroïden in het plasma, na toediening van prikkels, die de secretie van ACTH bevorderen, of die direct de bijnier stimuleren.

#### *17 ketosteroïden en 17 hydroxysteroïden in de urine:*

Bij de drie patienten met verschijnselen van panhypopituitarisme, te weten G. F., H. P. en T. D. was de uitscheiding van 17 ketosteroïden in de urine duidelijk te laag. Bij de andere patienten met tekenen van hypophysaire insufficiëntie was op de uitscheiding van de 17 ketosteroïden weinig aan te merken. Bij W. S. en C. O. lijkt de uitscheiding aan de lage kant (tabel IV).

Met nadruk wordt vermeld, dat bij het meisje R. H. met diabetes insipidus een normale uitscheiding van 17 ketosteroïden is gevonden. Voor de uitscheiding van 17 hydroxysteroïden geldt hetzelfde als wat naar aanleiding van de uitscheiding van 17 ketosteroïden is vermeld.

De uitscheiding is verlaagd bij de patienten met panhypopituitarisme G. F., H. P. en T. D.. De uitscheiding is normaal bij het meisje met diabetes insipidus en laag normaal tot normaal bij de overige patienten, behalve bij W. S., waarbij de uitscheiding duidelijk verlaagd is gevonden.

### *Corticoïden in het plasma:*

In tabel 4 zijn de resultaten van de bepalingen van het gehalte van corticoïden in het plasma voor de in het onderzoek betrokken patienten, afzonderlijk weergegeven en geplaatst naast de gegevens,

TABEL 4

Naam	Geb. datum	Urine 24 uur		Corticoïden in plasma (γg 0/0)									
		17 ketost. (mg)	17 OH. ster. (mg)	Carbachol				Pitressine			ACTH		
G. F.	3- 7-'47	0.2	2.4	38	32	42	31	20	32	41	19	26	57
H. P.	12- 5-'43	2.7	2.1	23	40	45	57	38	39	40	29	46	58
T. D.	2- 7-'46	1.1	3.4	18	18.5	42	23	18.5	32	45	22	56	60
R. F.	14- 9-'47	5.6	8.2	24	36	45	47	23	26	35	20	27	46
A. B.	18- 3-'49	2.4	4.8	24	46	53	54	28	27	56	26	67	64
W. S.	26- 3-'49	1.7	0.6	19	37	50	46	37	38	43	19	19	63
K. O.	20-12-'49	2.5	2.8	23	34	41	29	32	26	58	21	52	60
W. K.	23- 5-'52	2.7	2.1										
C. O.	10- 8-'53	0.8	1.2	22	27	33	30	26	28	41	24	42	45
R. K.	31- 8-'54	1.8	2.4					18	39	52	14	42	66
A. R.	18- 3-'55	1.8	1.5										
R. H.	15- 7-'52	5.1	7.1	29	41	50	42	20	30	92	35	45	80

die aan de hand van de bepalingen van 17 keto- en hydroxysteroïden in de over 24 uur verzamelde urine werden verkregen. Bij G. F. was de beginwaarde aan de hoge kant. De stijging van de corticoïden in het bloed lijkt daardoor minder uitgesproken. Het is echter mogelijk, dat de uitgangswaarde betrekkelijk hoog is, omdat niet lang genoeg is gewacht, voordat met de test of met de voortzetting ervan is begonnen, ofschoon in alle gevallen de wachtperiode even lang was (W. S. vóór pitressine; H. P. vóór pitressine).

Het kan ook zijn, dat exogene invloeden een vermeerdering van de bijnierschorsactiviteit hebben veroorzaakt.

Bij G. F. is er een redelijke reactie op pitressine en ACTH. Bij H. P. lijkt de reactie na de toediening van carbachol, pitressine en ACTH redelijk, afgezien van de hoge uitgangswaarde, vóórdat met de pitressine-toediening werd begonnen. Ook bij T. D., A. B., W. S., K. O. en R. H. treedt een duidelijke vermeerdering op van het gehalte van corticoïden in het bloed na toediening van de drie far-

maca. De reactie van R. F. op pitressine is duidelijk te gering, evenals de reactie van C. O. op carbachol.

Aan het jonge meisje R. K. werd alleen pitressine en ATCH gegeven. Ze reageerde hierop met een duidelijke stijging van de corticoïden in het bloed. Aan haar werd géén carbachol gegeven, omdat dit voor dit 5-jarige meisje een te zware belasting scheen.

Wanneer de reacties worden vergeleken met de waarden, die bij de contrôle-groep werden gevonden, dan blijkt, dat de reactie op carbachol en ACTH bij de meeste kinderen met tekenen van hypophysaire insufficiëntie ongeveer met de reacties van de contrôle-kinderen overeenkomt (behalve C. O. ten opzichte van carbachol). Bij de meeste onderzochte kinderen is de reactie op pitressine lager dan bij de contrôle-kinderen (fig. 13). Dit verschil bleek bij berekening significant te zijn.

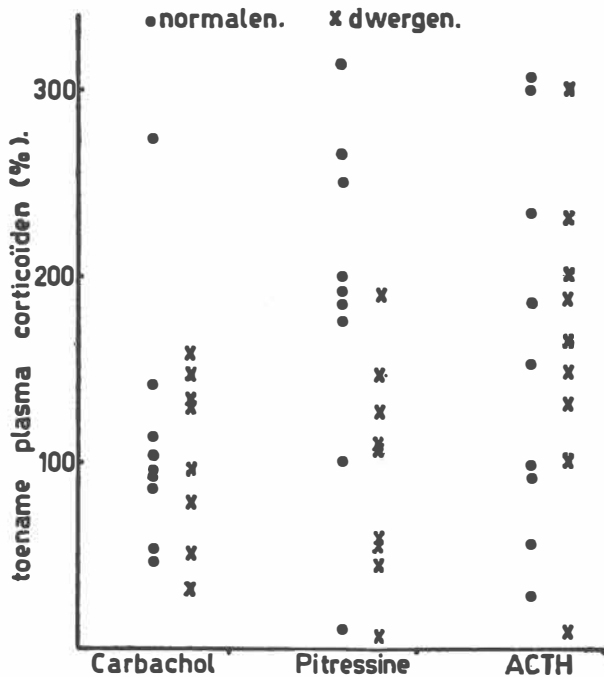


Fig. 13. Percentuele toename van het corticoïdengehalte in het bloed na toediening van carbachol, pitressine en ACTH bij normale kinderen en kinderen met groeiachterstand.

In het volgende hoofdstuk zal de betekenis van de resultaten aan een nadere bespreking worden onderworpen.

### *Diurese-test:*

Tenslotte is de functie van het hypothalamische neurohypophy-saire systeem onderzocht in verband met de afgifte van antidiure-tisch hormoon. De resultaten van de verrichte diurese-test bij de kinderen zijn in tabel 5 vermeld.

TABEL 5

Diurese ml/15 minuten

Naam	Pitressine			NaCl 3 %			Carbachol		
	vóór	na	%	vóór	na	%	vóór	na	%
G. F.	195	45	23	165	172	105	206	(44)	?
H. P.	150	50	33	193	145	75	145	50	34
T. D.	144	41	28	204	130	64	181	75	41
A. B.	170	38	22	197	43	22	160	35	22
W. S.	185	80	43				142	11	8
K. O.	260	85	33	295	155	53	180	20	11
W. K.	170	78	46	195	19	9			
R. H.	340	73	24	306	225	74	220	215	97
C. O.	164	96	58	265	85	41	195	16	8

Bij alle kinderen, die in het onderzoek werden betrokken en waarbij de diurese-test werd uitgevoerd, ontstond na pitressine een antidiurese, waarbij het soortelijke gewicht alsmede de creatinine concentratie steeg.

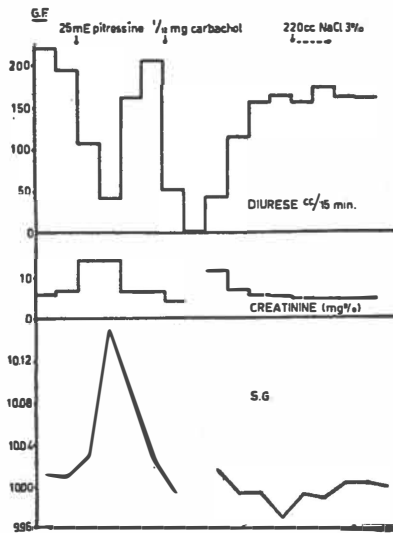
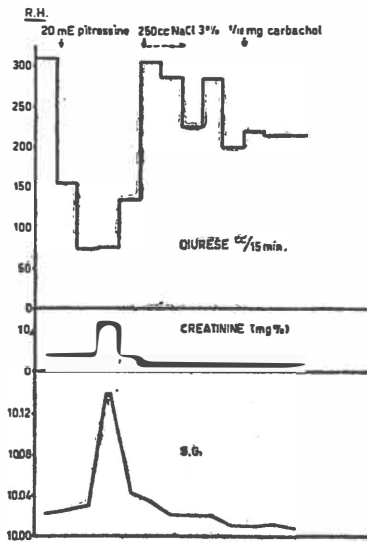
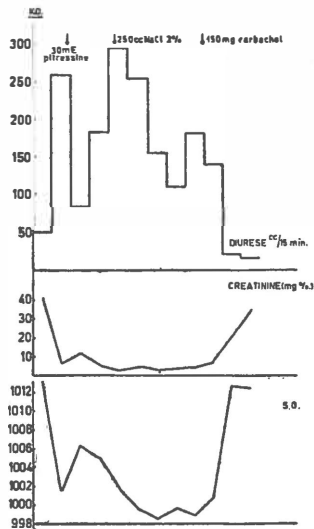
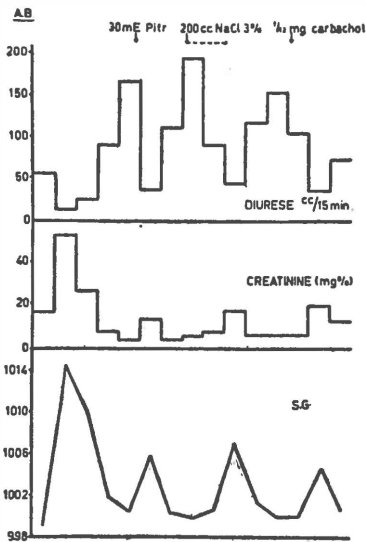
De reactie op de toediening van hypertone zoutsolutie is verschillend:

T. D. met symptomen van panhypopituitarisme vertoont enige antidiurese, het soortelijk gewicht stijgt, maar de creatinine concentratie stijgt maar weinig.

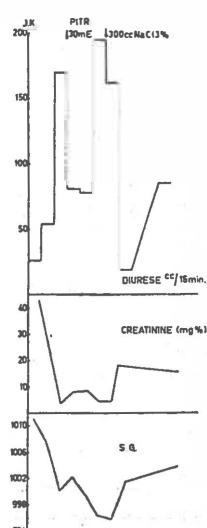
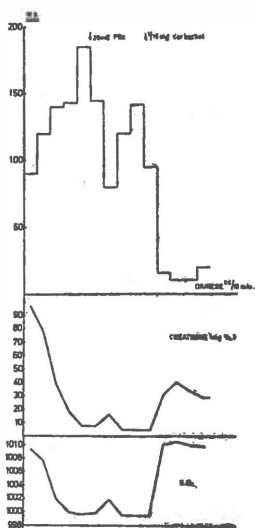
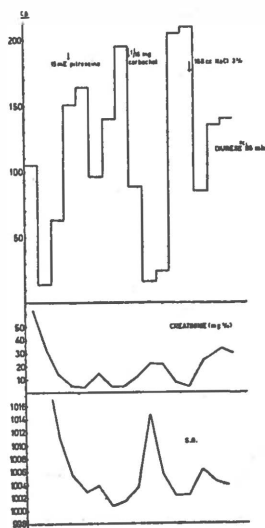
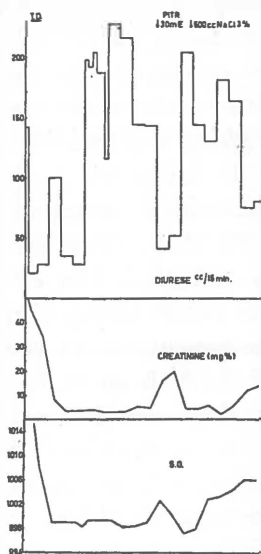
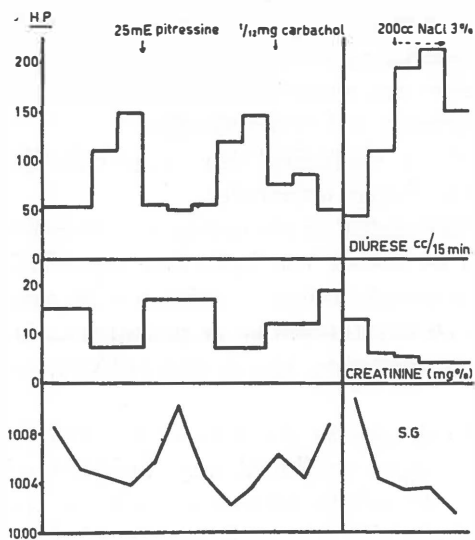
G. F. vertoont geen antidiurese na de toediening van hypertone zoutsolutie evenals R. H.. Beide kinderen hebben onder andere diabetes insipidus. Dat geen duidelijk effect optreedt, blijkt eveneens uit de gevonden soortelijk gewicht- en creatinine waarden.

Bij G. F. treedt nog wel enige reactie op, na de toediening van

Overzicht van de diuresetests verricht bij 9 kinderen met tekenen van hypophysaire insufficiëntie.







carbachol. De diurese was enige tijd zeer laag. Dit kan echter door een daling van de glomerulusfiltratiesnelheid zijn veroorzaakt, omdat de jongen enige tijd een tensiedaling vertoonde. De gestegen creatinine concentratie maakte echter een antidiurese tengevolge van de werking van antidiuretisch hormoon wel waarschijnlijk.

Bij het meisje R. H. is ook na toediening van de gebruikelijke hoeveelheid carbachol geen antidiurese opgetreden.

Bij H. P. was er een duidelijke reactie na toediening van pitressine en carbachol. Het effect van de infusie van hypertone zoutsolutie was echter gering. Ongeveer overeenkomstige waarden werden voor het patientje K. O. gevonden. De bevindingen bij de patienten C. O., W. S., A. B. en W. K. mogen na toediening van de drie prikkels normaal worden genoemd.

Het is opvallend, dat er bij de patient (G. F.) met een diabetes insipidus kennelijk enige vormingsmogelijkheid van antidiuretisch hormoon is blijven bestaan. Bij enkele patienten treedt na toediening van hypertone zoutsolutie geen of weinig antidiuretisch effect op. Deze patienten hebben echter géén diabetes insipidus.

In het volgende hoofdstuk zal nader op deze bevindingen worden ingegaan.

## Hoofdstuk V

### BESPREKING VAN DE RESULTATEN VAN HET ONDERZOEK

In het vorige hoofdstuk werden de resultaten van het verrichte onderzoek besproken bij de kinderen, waarbij tekenen van hypofysaire insufficiëntie zijn gevonden. In dit hoofdstuk zal op de betekenis van enkele van de verkregen resultaten, naar aanleiding van het onderzoek naar de functie van de schildklier, bijnier en naar de afgifte van antidiuretisch hormoon, nader worden ingegaan.

#### *Schildklierfunctie*

In hoofdstuk IV werd onder meer gezegd, dat het basaal metabolisme dikwijls verlaagd of laag normaal is gevonden. Hoewel aan de bepaling van de basale stofwisseling bezwaren zijn verbonden, heeft aan deze test als hulpmiddel voor de diagnostiek, dus niet alle waarde te worden ontzegd.

Bij enkele patienten werd het cholesterolgehalte in het bloed verhoogd gevonden. Er lijkt enige samenhang te bestaan, tussen de mate van J opname in de schildklier en het cholesterolgehalte in het bloed. De correlatie is echter niet statistisch significant. Alleen de twee zeer jonge kinderen (A. R. en R. K.) vallen zeer duidelijk buiten deze samenhang. Het is echter zo, dat bij deze jonge kinderen vooral wanneer deze nog nooit schildkliertherapie hebben gehad, het cholesterolgehalte, ook wanneer een primaire hypothyroïdie bestaat, zelden verhoogd wordt gevonden (WILKENS). Dit betekent, dat er aan de cholesterolbepaling in verband met de schildklierfunctie bij oudere kinderen wél enige waarde mag worden toegekend. Een dergelijke samenhang ontbreekt wanneer de resultaten van de PBI-bepalingen worden beoordeeld. Dit komt waarschijnlijk omdat alle aan J gebonden eiwitten worden bepaald. Het is mogelijk, dat, wanneer in de toekomst het met butanol geëxtraheerde jodium houdende eiwit kan worden bepaald, er wel een correlatie zal blijken, omdat

dan het gehalte van werkzaam schildklierhormoon in het plasma een graadmeter is voor de schildklieractiviteit.

Dat de verkregen uitslagen van de genoemde bepalingen niet bij alle kinderen afwijkend zijn, is vermoedelijk te danken aan de waarnemingen, dat er meestentijds zelfs na hypophysectomie, enige schildklierfunctie overblijft (TAUROG c.s.).

Bij de kinderen met groeiachterstand, die in het onderzoek betrokken zijn, is gebleken, dat de opname van jodium in de schildklier is verminderd. In fig. 10 zijn de gemiddelde waarden van de jodiumopname in de schildklier weergegeven met de standaarddeviatie. In de meeste gevallen vindt dus toch, in meer of mindere mate, opname van jodium plaats. Vermoedelijk is de secretie van thyreotroop hormoon niet bij alle kinderen in even sterke mate gestoord. Dat de schildklier ook onafhankelijk van thyreotroop hormoon in staat zou zijn om enige functie te onderhouden, geldt uiteraard alleen, wanneer de schildkliercellen tot een redelijke functie in staat zijn en geldt dus niet, wanneer een duidelijke celatrofie is ontstaan. Een dergelijke celatrofie ontstaat bij voorbeeld, wanneer een uitgesproken hypophysaire insufficiëntie enige tijd bestaat. Dit betekent, dat er van de hypophyse een duidelijke beïnvloeding van de schildkliercel en daardoor van het jodiummetabolisme plaats vindt.

TAUROG c.s. hebben, zoals gezegd, waargenomen, dat na hypophysectomie, enige schildklierfunctie overblijft. Het bleek echter, dat er in dergelijke gevallen géén of weinig werkzaam schildklierhormoon werd gevormd, maar dat de voorstadia van deze schildklierhormonen percentueel in meerdere mate kunnen worden aangetoond.

De waarnemingen, die in de kinderkliniek zijn gedaan, tonen aan, dat de schildklierfunctie aanzienlijk kan zijn, terwijl er sterke vermoedens bestaan, dat de normale anatomische situatie in de hypothalamus of de hypophyse is verstoord. Slechts een enkele van de onderzochte kinderen vertoont klinisch duidelijke tekenen van een onvoldoende schildklierfunctie, hetgeen redelijkerwijs doet veronderstellen, dat er in de meeste gevallen een aanzienlijke hoeveelheid eindproduct (schildklierhormoon) wordt gevormd. In de toekomst zal chromatografisch onderzoek van bloed en urine verder uitsluitsel moeten geven, in hoeverre waarnemingen, die door TAUROG c.s. zijn gedaan, ook voor mensen zouden kunnen gelden.

## *Release*

De schildklierfunctie werd beoordeeld aan de hand van de mate van opname van J 131 in de schildklier. Volgens BROWN-GRANT c.s. bleek, dat het beoordelen van het verloop van de curve, met name het beoordelen van de mate van vermindering van de radioactiviteit over de schildklier, wellicht een betere methode zou zijn om de schildklierfunctie te bestuderen, dan de jodiumopname. De opname houdt namelijk slechts indirect verband met de hormoonsecretie, terwijl de zogenaamde release direct verband houdt met de productie van thyroninen. De daling van de activiteit, die boven de schildklier wordt gemeten is het gevolg van de secretie van met J 131 gemerkt hormoon, wanneer althans de totale hoeveelheid hormoon in de schildklier constant blijft. De opname van jodium wordt in het algemeen beïnvloed door bij voorbeeld variaties in het jodidegehalte van het bloed en door veranderingen in de nierfunctie. De release van J 131 wordt hierdoor in mindere mate beïnvloed. Het verloop van de schildkliercurve is veel meer afhankelijk van de hormoonbehoefte van het lichaam en hangt wellicht ook samen met de reaccumulatie van jodium, dat afkomstig is van het afgebroken hormoon. BROWN-GRANT meent echter, dat deze reaccumulatie het verloop van de curve nauwelijks kan beïnvloeden. In het dierexperiment verschaft het verloop van de releasecurve goede inlichtingen over de schildklierfunctie. Bij de kinderen, die in de kinderkliniek zijn onderzocht, is de release echter niet goed te beoordelen. Daarvoor zouden langdurige metingen noodzakelijk zijn geweest.

### *J 131 na thyreotroop hormoon*

In het algemeen bestaat er een aanzienlijke reactie van de schildklier na de toediening van thyreotroop hormoon. Uit fig. 14 blijkt, dat er een samenhang bestaat tussen de leeftijd waarop het onderzoek is gebeurd en de percentuele toename van de opname van J 131 na toediening van thyreotroop hormoon. Hoe jonger het kind bij het onderzoek was, des te beter was de reactie op thyreotroop hormoon. De correlatie is statistisch significant.

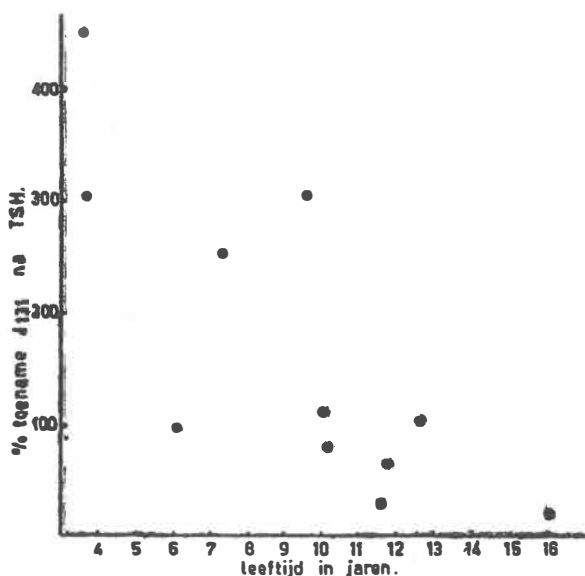


Fig. 14. Relatie tussen de toename van de J 131 opname na thyreotroop hormoon (%) en de leeftijd waarop het onderzoek met J 131 plaats vond.

### Conclusie

Hoewel in de kinderkliniek bij normale kinderen een spreiding van de maximale opname van J 131 in de schildklier is gevonden, die varieert van waarden tussen 35—55 % is het zeer goed mogelijk, dat deze spreiding ruimer dient te worden genomen. Variaties in de schildklierwerking die van dag tot dag bestaan, maken, dat een dergelijke restrictie moet worden gemaakt.

Aan de hand van argumenten, die in de literatuur zijn genoemd, moet worden vastgesteld, dat het beoordelen van de release van J 131 uit de schildklier over langere tijd een betere beoordelingsmethode van de schildklierfunctie zou zijn, dan de maximale of 24-uur's opname.

Het blijkt, dat de toestand van de schildklier wellicht het beste kan worden beoordeeld aan de hand van het verloop van de J 131 activiteit boven de schildklier, vervolgd over langere tijd. Hierdoor worden gegevens over de secretie van schildklierhormoon verkregen. Verder geeft de reactie van de jodiumopname onder invloed van

thyreotroop hormoon belangrijke inlichtingen over de toestand van de schildklier.

### *Bijnierfunctie*

De functie van de bijnierschors werd voornamelijk nagegaan aan de hand van de uitscheiding van 17 keto- en hydroxysteroiden in de over 24 verzamelde urine en de bepalingen van het gehalte van corticoïden in het plasma in aansluiting aan prikkels, die de ACTH-secretie stimuleren en na de toediening van ACTH.

In hoofdstuk IV is dus medegedeeld, dat zowel de uitscheiding van 17 ketosteroiden als hydroxysteroiden dikwijls is verminderd maar dat de reactie op prikkels, die een abrupte loslating van ACTH bewerken, zeer redelijk kan zijn.

In principe geeft het gehalte van keto- en hydroxysteroiden in de urine weer, hoe het met de bijnierschorsfunctie is gesteld onder ziektenhuisomstandigheden. Het verstrekt dus gegevens over de primaire bijnieractiviteit, waarbij dan wellicht een zekere activiteit komt ten gevolge van enige basissecretie van ACTH.

De gehalten van corticoïden zijn daarentegen als het ware opnamen van de toestand, waarin de bijnier zich op een bepaald moment bevindt.

### *Betekenis van de functietests met betrekking tot de bijnier*

Zo gezien hebben de beide functietests van de bijnierschors een geheel verschillende betekenis: De ene (bepaling van de steroidenuitscheiding) presenteert gegevens over de activiteit van de bijnier over een periode van 24 uur. De gevonden uitscheiding moet vermoedelijk worden gezien als het gevolg van een basale bijnieractiviteit, alsmede van een zekere continue secretie van ACTH, die misschien wel wisselt van moment tot moment, maar die over een langer tijdsbestek toch als betrekkelijk constant kan worden beschouwd. Bij de andere test wordt de reactie van de bijnier gezien na prikkels, die een abrupte uitstorting van ACTH veroorzaken. Wanneer de uitscheiding van de afbraakproducten van de steroiden, afkomstig uit de bijnierschors is verlaagd, dan zou men verwachten, dat ook de reactie van de bijnier op prikkels, die een acute ACTH afgifte bevorderen, is verminderd. Dit blijkt slechts een enkele maal het geval

te zijn. In het algemeen is gevonden, dat er op de drie prikkels waarbij de corticoïden in het bloed werden bepaald, na carbachol een met normalen vergelijkbare stijging optrad. De stijging na de toediening van pitressine is echter verminderd. Dit kan dus betekenen, dat er bij enkele kinderen met groeiachterstand een verminderde uitscheiding van 17 ketosteroïden en 17 hydroxysteroiden bestaat (bijvoorbeeld ten gevolge van een verminderde „basale secretie” van ACTH), terwijl de hoeveelheid ACTH, die in de hypofyse is gelegen en die, wanneer het lichaam daarom vraagt, aan de circulatie wordt afgegeven, nog voldoende kan zijn om een aanzienlijke stijging van de bijnieractiviteit te bewerkstelligen.

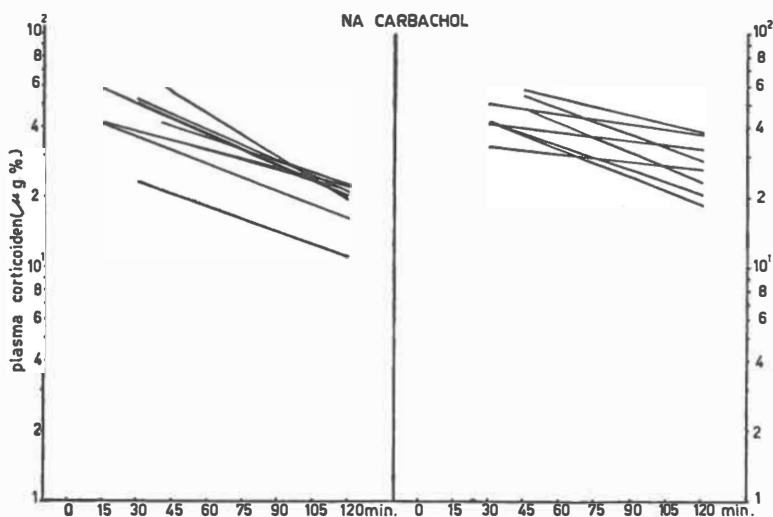


Fig. 15. Het afnemen van de corticoïden in de tijd, na de door carbachol teweeg gebrachte stijging van het corticoïdengehalte in het plasma.

In fig. 15 zijn semilogarithmische lijnen uitgezet, die punten verbinden, welke de maximale stijging van het corticoïdengehalte op carbachol en de uitgangswaarde vóór de pitressinetoediening begon, weergegeven ten opzichte van de tijd. Wanneer de daling van het corticoïdengehalte, nadat de hoogste gemeten waarde is bereikt na de toediening van carbachol, in de tijd wordt gemeten, dan blijkt, dat bij de contrôlegroep het gehalte van corticoïden in het algemeen sneller daalt, dan bij de kinderen met groeiachterstand. Dit verschil



blijkt duidelijk, wanneer de tijden worden vergeleken, die verlopen, tot het corticoïdengehalte tot de helft is gedaald. Deze tijd is hier halfwaarde-tijd genoemd. Bij de contrôlekinderen is de halfwaarde-tijd 1 uur 23 minuten, bij de patienten 2 uur 6 minuten.

Overeenkomstige resultaten blijken, wanneer het verloop van de lijnen wordt vergeleken, die ontstaan, wanneer punten worden verbonden, die het maximale corticoïdengehalte na pitressine toediening en de uitgangswaarde vóór de ACTH toediening begint, weer-geeft. (normalen 2 uur 10 minuten, patienten 2 uur 58 minuten) (fig. 16).

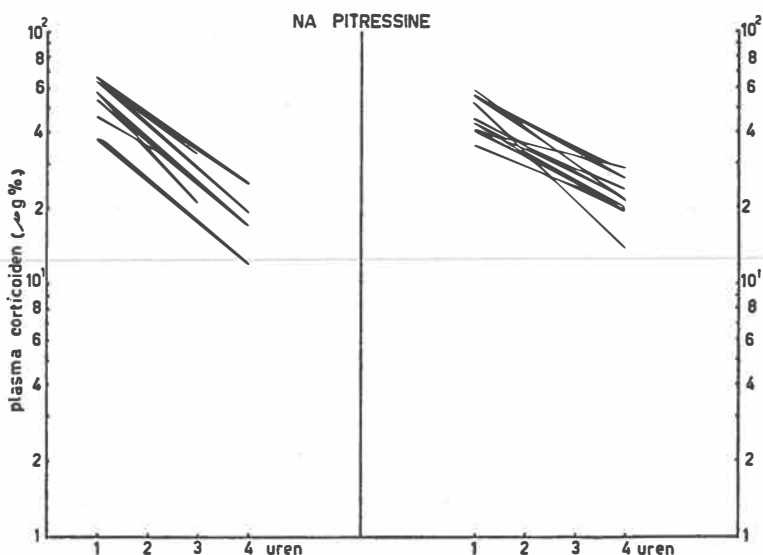


Fig. 16. Afnemen van de corticoïden in de tijd, na de door pitressine teweeg gebrachte stijging van het corticoïdengehalte in het plasma.

De voor de hand liggende verklaring van deze bevinding mag luiden, dat er vermoedelijk een verminderde afbraak van de corticoïden bestaat. Waarop een dergelijke verminderde afbraak berust, is niet duidelijk. Wellicht speelt de bij de meeste patienten bestaande hypothyroïdie een rol. Er werd echter bij een patient met een normale J 131 opname, een verlengde halfwaarde-tijd gevonden. Toch kan enige samenhang met de schildklierfunctie niet worden ontkend. Het wordt nu ook aannemelijk, dat de 24 uur's productie van bijnierschors-hormonen is verminderd.

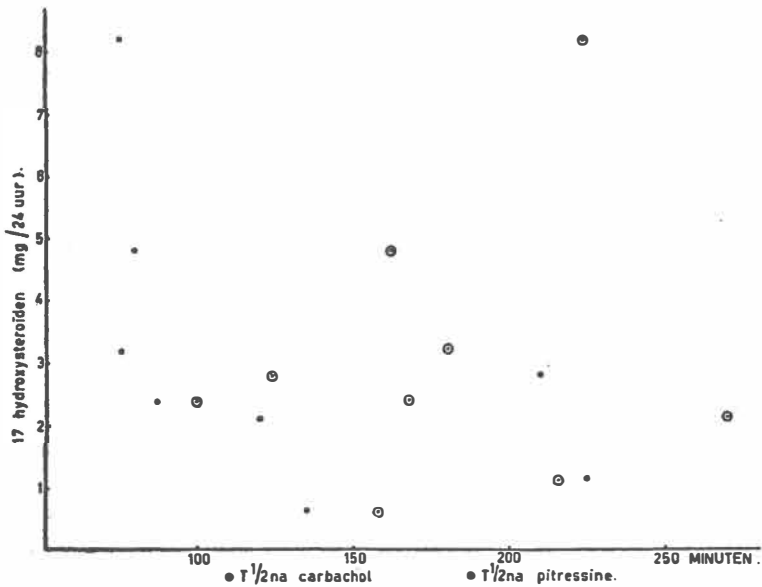


Fig. 17. „Halfwaardetijd” van corticoïden in het plasma na toediening van carbachol en pitressine uitgezet tegen de uitscheiding van 17 hydroxysteroiden (mg per 24 uur)

Er blijkt een correlatie te bestaan tussen de halfwaarde-tijd van de corticoïden na carbachol en de uitscheiding van 17 hydroxysteroiden in de urine (fig. 17). Evenzo blijkt er een correlatie te bestaan tussen de halfwaarde-tijd van de corticoïden na pitressine en de percentuele toename van de J opname na toediening van thyreo-troop hormoon. (fig. 18).

Toch is er, en dat geldt speciaal voor de reactie op pitressine, bij de kinderen met groeiachterstand gemiddeld een duidelijk geringer stijging van de corticoïden, dan bij de contrôlegroep. (zie fig. 13).

Er is dus gevonden:

- Dat er dikwijls een verlaagde uitscheiding van 17 ketosteroiden en 17 hydroxysteroiden bestaat.
- De acute secretie van ACTH uit de adenohipofysis aanzienlijk kan zijn.
- De reactie op pitressine dikwijls geringer is dan bij de kinderen met een normale hypofysaire functie.

De betekenis van de waarnemingen onder a. kan zijn, dat de pro-

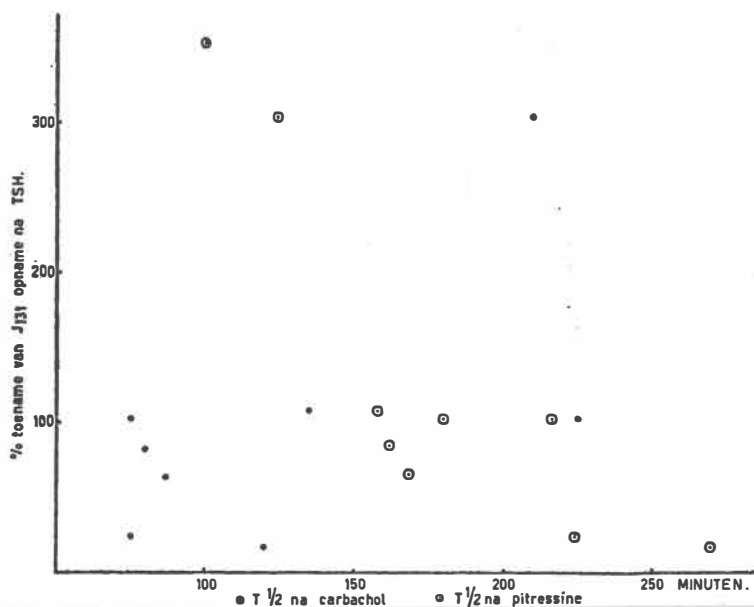


Fig. 18. Verband tussen de „halfwaardetijd” van corticoïden in het plasma na toediening van carbachol en pitressine en de toename van de J 131 opname na thyreotroop hormoon (%).

ductie van bijniERCorticoïden is verminderd bij kinderen met hypofysaire insufficiëntie. Tegen deze veronderstelling pleit echter, dat de gehalten van de corticoïden aan het begin van de test ongeveer gelijk waren aan die van de normale kinderen.

Een andere verklaring mag luiden, dat, zoals is medegedeeld, de afbraak van corticoïden in het bloed in verminderde mate plaats vindt. Voor deze opvatting pleit, dat de halfwaardetijd van de corticoïden in het plasma bij de kinderen met groeiachterstand langer is gevonden dan bij de kinderen met een normale hypofysaire functie.

Dat de reactie op pitressine geringer is, zou er op kunnen wijzen, dat de voorraadvorming bij de kinderen van het onderzoek minder uitgesproken plaats vindt, dan bij de kinderen met een normale hypofysaire functie. Dat die voorraadvorming minder plaats kan vinden, wijst dan weer op een zekere vorm van atrofie van de cellen in de hypofysevoorkwab, dus op een zekere mate van hypofysaire insufficiëntie. Dat deze toestand zich speciaal na de toe-

diening van pitressine voordoet, is begrijpelijk, wanneer men bedenkt, dat de toediening van deze stof in tweede instantie plaats vond, nadat tevoren reeds carbachol was gegeven, waardoor al een ACTH uitstorting was bewerkt, die even sterk was als in de contrôle groep. De capaciteit van de cellen van de hypophyse, die met de productie van ACTH zijn belast, was bij enkele patienten met groeiachterstand in zoverre verminderd vergeleken met de contrôle-kinderen, dat daarbij de vorming of de reserve van de ACTH geringer was.

Bij de verklaring van de vraag, waarom bij de meeste van de kinderen met tekenen van een insufficiëntie van de hypophyse geen duidelijke stoornis in de stress-secretie van ACTH, beoordeeld aan het gehalte van corticoïden in het plasma is gevonden, hebben ook andere overwegingen nog een rol gespeeld.

A. Het is mogelijk, dat de cellen, die ACTH produceren, daartoe in de gevallen van hypophysaire insufficiëntie minder in staat zijn. Onder invloed van stress worden deze cellen dan zodanig gestimuleerd, dat alsnog enige productie en afgifte van ACTH plaats vindt.

B. Bij de meeste in het onderzoek betrokken patienten bleken tekenen van een onvoldoende schildklierfunctie te bestaan. Nadat nu was gebleken, dat bij dergelijke patienten bijnierschorsproducten langzamer worden afgebroken, dan bij normale mensen werd de corticoïdentest bij enkele van deze kinderen herhaald, nadat gedurende drie weken dagelijks trijodothyronine was toegediend. Er ontstond geen daling van de bloedspiegels, integendeel de gehalten stegen tot even hoge of soms zelfs hogere waarden.

C. Bij de interpretatie is tevens overwogen of de invloed van carbachol wel alleen op het centraal zenuwstelsel plaats vindt. Met name is overwogen of carbachol ook een invloed direct op de bijnier zou kunnen uitoefenen. Een dergelijke beïnvloeding kan niet zonder meer worden ontkend. De invloed van carbachol op de bijnier is in het dierexperiment niet onderzocht.

Het ontbreken van een duidelijke stijging van de corticoïden na de toediening van carbachol aan de patient C. O. met een redelijke bijnierfunctie doet veronderstellen, dat de werking direct op de bijnier niet erg belangrijk kan zijn. De invloed op de afgifte van anti-diuretisch hormoon van carbachol, zonder dat er duidelijke veranderingen in de functie van de nier optreden, doet eveneens in de eer-

ste plaats een centraal aangrijpingspunt van de carbachol veronderstellen. Desondanks zullen nadere onderzoeken uitsluitsel over de juistheid van deze gedachten moeten brengen.

D. Een andere overweging was, of het cholesterolgehalte in het bloed van de patienten, de corticoïdenbepalingen in het laboratorium zou beïnvloeden. Er is echter geen duidelijk verband gevonden tussen de cholesterolspiegel in het bloed en de uitgangs- en andere waarden van de corticoïdbepalingen. Bovendien bleken de cholesterolhoudende oplossingen de fluorescentiebepalingen niet te beïnvloeden, zodat mag worden verondersteld, dat het cholesterolgehalte in het bloed de bepalingen niet stoort.

### *Conclusie*

Er is bij enkele kinderen met groeiachterstand een verlaagde uitscheiding van 17 ketosteroiden en 17 hydroxysteroiden gevonden. Slechts bij één van de onderzochte kinderen was de reactie van de plasmacorticoïden op stress verminderd. In het algemeen was bij de kinderen de reactie op de toediening van pitressine geringer, dan bij de kinderen met een normale hypophysaire functie. In het algemeen blijkt de secretie van ACTH niet gestoord te zijn. Voor deze waarnemingen is een verklaring gegeven.

### *Antidiuretisch hormoon*

De resultaten van de diuresetesten zijn in hoofdstuk IV beschreven. Bij één van deze kinderen (R. H.) ontbrak de reactie op de toediening van carbachol, terwijl bij een ander (G. F.) de reactie gering bleek te zijn. Deze kinderen hebben diabetes insipidus. Bij de andere kinderen werd een effect na carbachol waargenomen, dat het effect bij normale kinderen evenaarde of overtrof. (Zie fig. 6).

De reactie op de toediening van hypertone zoutsolutie was vaker verminderd (G. F., H. P., T. D., K. O., R. H.). Bij alle onderzochte kinderen werd een duidelijke reactie op pitressine waargenomen.

Twee van de kinderen, die uitvoerig zijn onderzocht, hebben dus diabetes insipidus. Een dergelijke aandoening, die op een sterke verminderde afgifte van antidiuretisch hormoon berust, doet een ernstige beschadiging van het hypothalamische-hypophysaire systeem vermoeden.

### *Reactie op carbachol*

Bij G. F. is op de toediening van carbachol enige reactie opgetreden. Dit wijst er op, dat er afgifte van antidiuretisch hormoon heeft plaats gevonden, zodat er vermoedelijk toch een, wellicht zeer geringe, vorming van dit hormoon plaats kan vinden, wanneer de hypothalamus sterk wordt gestimuleerd. De reactie was slechts van korte duur en weinig uitgesproken, zodat men zich kan voorstellen, dat de dagelijkse vorming van het product zo gering is, dat deze niet in staat is, om de urineproductie binnen normale perken te houden. Bij het meisje R. H. trad ook op de toediening van de gebruikelijke hoeveelheid carbachol géén of nauwelijks daling van de diurese op, terwijl eveneens uit de bepalingen van het soortgelijk gewicht alsmede de creatinine concentratie, geen duidelijke werking van antidiuretine valt op te merken. Toen echter de toegediende hoeveelheid carbachol was verdubbeld, ontstond een antidiurese, die berustte op een afgifte van het hormoon (fig. 19).

Het bleek dus, dat ook bij dit meisje de aanmaak van het antidiuretische product niet volledig onmogelijk was, maar dat er (onder speciale omstandigheden) toch nog een vormingsmogelijkheid bestond. Nadat de verhoogde hoeveelheid carbachol was gegeven, trad na toediening van hypertone zoutsolutie wederom een kortdurende antidiurese op. Op de verklaring van deze waarneming wordt nog nader ingegaan.

### *Reactie op hypertone zoutsolutie*

De reactie op de toediening van de hypertone zoutsolutie is bij enkele kinderen met tekenen van hypophysaire insufficiëntie verminderd gevonden (tabel 5). Dit is sterk uitgesproken bij G. F., H. P. en R. H., maar bestaat ook, hoewel in mindere mate, bij T. D. en K. O. Twee van deze kinderen hebben diabetes insipidus. Bij de andere kinderen bestaat echter een normale dagdiurese en een normale reactie op carbachol.

Deze bevindingen komen dus overeen met die van DINGMAN c.s., die waarnam, dat toediening van nicotine een antidiurese doet ontstaan, terwijl de reactie op de hypertone zoutsolutie ontbreekt. De osmoreceptoren (zie blz. 38) zouden speciaal in de neurohypophysis zijn gelegen en wanneer de prikkeloverdracht via de osmo-

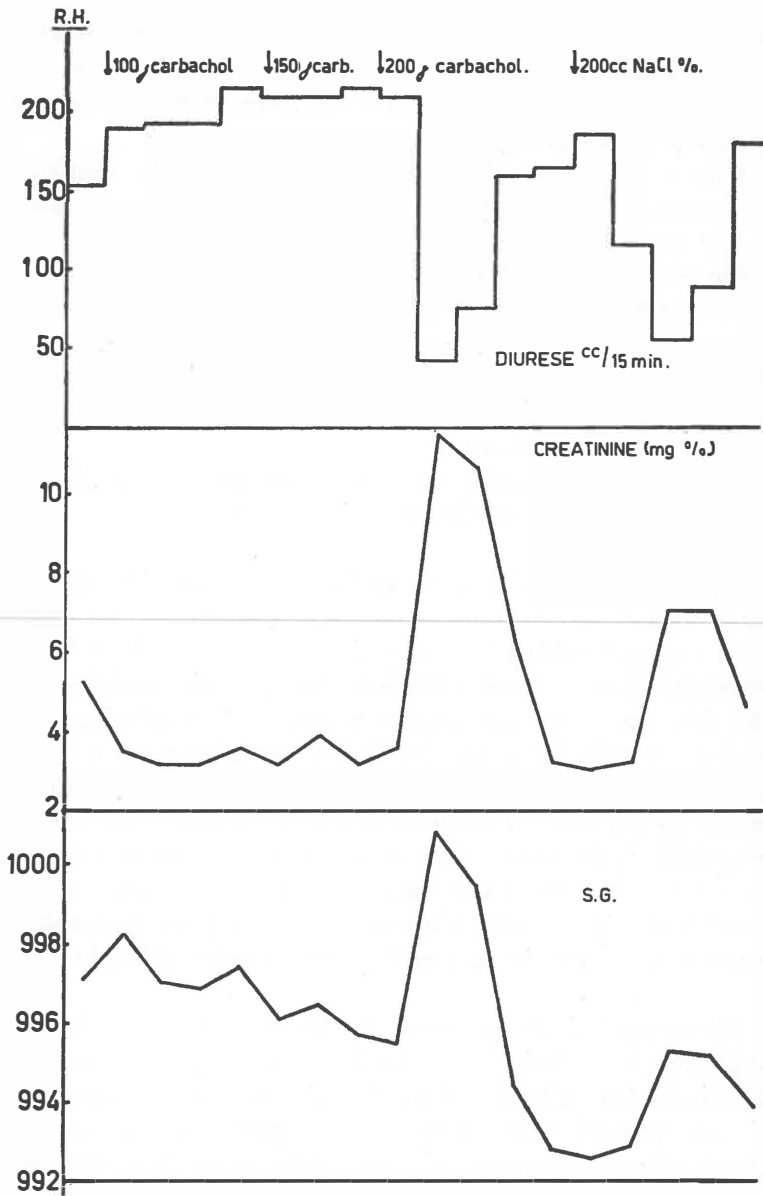


Fig. 19. Effect van de toediening van opklimmende doses carbachol op de diurese, creatinine concentratie en het soortelijk gewicht bij een patient met diabetes insipidus.

receptoren was uitgevallen, zou geen reactie op de toediening van bijvoorbeeld hypertone zoutsolutie worden waargenomen. Het is echter niet bewezen, dat er osmoreceptoren in het gebied van de neurohypophysis gelegen zijn.

Wellicht bestaat er bij kinderen met hypophysaire insufficiëntie een verminderde mogelijkheid tot vorming van een voorraad van antidiuretisch hormoon in de neurohypophysis.

Een dergelijke vermindering van de voorraad van het hormoon in de neurohypophysis kan ontstaan doordat:

- A. de aanmaak van het hormoon in de hypothalamus is vermindert, waardoor dus ook de hormoonreserve geringer wordt.
- B. de hypophyseachterkwab evenals de voorkwab in een toestand van atrofie verkeert.
- C. de prikkeloverdracht van de osmoreceptor naar de opslagplaats van antidiuretisch hormoon is gestoord.

Bij de patienten G. F. en R. H. bestaat vermoedelijk een verminderde hormoonproductie en is dus aan de conditie, die onder A. werd genoemd voldaan. Bij de patienten H. P., T. D. en K. O. zal vermoedelijk één- of een combinatie van de drie condities bestaan. Het feit, dat er een aanzienlijke reactie na de toediening van carbachol optreedt, betekent, dat de hormoonafgifte na een centraal aangrijpende prikkel in belangrijke mate plaats vindt. De gestoorde reactie op hypertone zoutsolutie is dus vermoedelijk het gevolg van een verminderde hormoonreserve. Dit wordt gezien, wanneer er een atrofie van de achterkwab bestaat, of omdat, wanneer de prikkeloverdracht via de osmoreceptoren is gestoord, de aanwezige hormoonvoorraad niet in de circulatie kan worden gebracht.

Merkwaardig is de bevinding, dat bij R. H. na de toediening van hypertone zoutsolutie in aansluiting aan toediening van een vermeerderde hoeveelheid carbachol, toch nog een kortdurende anti-diurese ontstond. Stimulering van de hypothalamische kernen heeft hier vermoedelijk zoveel antidiuretisch hormoon doen ontstaan, dat enige reserve is gevormd, doordat niet alle hormoon, direct na de toediening van carbachol, aan de circulatie is afgegeven. Zo ontstond er dus enige reserve, waardoor, na de osmotische prikkel, nog enig antidiuretisch materiaal kon worden afgescheiden.



Voor de waarneming, dat de kinderen H. P., T. D. en K. O. geen polyurie hebben, zijn twee redenen aan te geven: In de eerste plaats is het mogelijk, dat direct vanuit de hypothalamus antidiuretisch hormoon aan de circulatie wordt afgegeven (PICKFORD, 1952). Deze toestand is te vergelijken met dierexperimenten, waarbij na neurohypophysectomie een afgifte van antidiuretisch hormoon blijft bestaan (MOLL, DE WIED, - 1960 - niet gepubliceerde gegevens).

Op grond van deze gegevens lijken waarnemingen van DINGMAN (1957), dat bij mensen, na hypophysectomie een blijvende polyurie ontstaat, niet gegrond. Vermoedelijk is bij deze operaties eveneens een hypothalamische beschadiging aangebracht. DINGMAN c.s. komen in 1959 trouwens zelf eveneens op deze conclusies terug.

In de tweede plaats is het vermoedelijk wel zo, dat een redelijk intact hypophyse-bijnier systeem (DINGMAN, zie blz. 41) min of meer noodzakelijk is voor het ontstaan van diabetes insipidus, een voorwaarde dus, waaraan bij de drie patienten, waarbij juist de adeno-hypophysaire insufficiëntie opvallend is, niet is voldaan.

Waarom nu bijvoorbeeld G. F. wél diabetes insipidus heeft, terwijl er zeker ook stoornissen in de adeno-hypophysaire functie bestaan, is wel duidelijk, want zoals reeds is aangegeven, bestaat er bij deze jongen nog maar een betrekkelijk geringe adeno-hypophysaire stoornis. De opname van J 131 was nog redelijk en de afgifte van ACTH op carbachol en pitressine was in het geheel niet gestoord. Misschien is het zo, dat wanneer deze toestand ernstiger is gestoord, de diabetes insipidus weer verdwijnt.

In de kliniek zijn dergelijke toestanden ook wel bekend. Zo is in de kinderkliniek in Groningen een patient bekend met hypophysaire insufficiëntie, waarbij diabetes insipidus bestond. Na enkele jaren is de polyurie spontaan verdwenen.

In het literatuuroverzicht zijn vele argumenten vermeld, die er op wijzen, dat het antidiuretisch hormoon indientiek met de substantie kan worden gesteld, die de secretie van ACTH uit de adeno-hypophysis bevordert. Men mag op grond daarvan veronderstellen, dat bij toestanden van diabetes insipidus, onder invloed van stress een onvoldoende ACTH secretie ontstaat. De kinderen met diabetes insipidus vertonen echter een aanzienlijke bijnierreactie onder invloed van stress.

Een dergelijke waarneming is alleen in overeenstemming met de literatuurbevindingen te brengen, wanneer men aanneemt, dat er kwantitatieve verschillen bestaan, wat betreft de werkzame hoeveelheden. Het zou mogelijk kunnen zijn, dat uiterst actieve cel-resten in de hypothalamus onvoldoende hormoon produceren om een polyurie te voorkomen, terwijl er voldoende van een substantie wordt gevormd om enige stress-secretie van ACTH mogelijk te maken. Men zou dan echter wel een verminderde afgifte van ACTH hebben kunnen verwachten. Aangezien dit niet het geval is, lijkt het juist op grond van deze waarnemingen aan te nemen dat, althans bij de mens, naast antidiuretisch hormoon, een stof voorkomt, die de afgifte van ACTH teweeg kan brengen.

### *Conclusie:*

Bij kinderen met tekenen van hypofysaire insufficiëntie wordt in het algemeen voldoende antidiuretisch hormoon aan de circulatie afgegeven, om de dagelijkse urineproductie normaal te houden. Bij sommige kinderen bestaat er een onvoldoende hormoonvoorraad om, wanneer specifieke (NaCl 3%) prikkels worden toegediend, tot een antidiuretisch effect aanleiding te geven. Bij deze kinderen kan naast een adeno-hypofysaire insufficiëntie eveneens een onvoldoende aanleg of functie van de neurohypophysis worden aangenomen. Bij kinderen met diabetes insipidus is de reactie op carbachol verminderd gevonden, hetgeen erop wijst, dat de vorming van het antidiuretisch hormoon ernstig is gestoord.

De verrichte studie heeft aanknopingspunten opgeleverd, die voor de gedachte pleit, dat naast antidiuretine een substantie bestaat, die de ACTH loslating bevordert.

## EINDCONCLUSIE

Uit dit proefschrift over hypofysaire dwerggroei en diabetes insipidus op de kinderleeftijd, is gebleken, dat er in het algemeen meer afwijkingen bestaan, dan bij klinisch onderzoek kan worden vastgesteld. Dit geldt dan speciaal voor het onderzoek, dat naar de functie van de schildklier en de afgifte van antidiuretisch hormoon is ingesteld. Op de mogelijkheid tot acute secretie van ACTH is in het algemeen weinig aan te merken, wél werd in enkele gevallen een verlaagde uitscheiding van afbraakproducten van bijnierschors-hormonen in de urine gevonden.

---

### *Klinische toepassing van de beschreven methoden*

Bij toestanden van groeiachterstand, waarbij tevens een achterstand van de botontwikkeling bestaat is een onderzoek naar de schildklierfunctie gerechtvaardigd.

Hoewel bepalingen van het basaal metabolisme, cholesterol en PBI vooral in gevallen van primaire hypothyroïdie zeker van belang zijn, geldt dit belang ook wel voor cholesterolbepalingen bij de secundaire hypothyroïdie. Normale waarden sluiten echter zeker een secundaire hypothyroïdie niet uit. Een test met behulp van radioactief jodium is gerechtvaardigd, opdat wanneer de opname is verlaagd een herhaling van de J 131 test na toediening van thyreotroop hormoon kan worden ondernomen. Deze laatste testen leveren belangrijke gegevens op omtrent de mate en de duur van de schildklierinsufficiëntie. Wellicht dient in de toekomst te worden overwogen de radioactiviteit over de schildklier langer te vervolgen, opdat ook de hormoonsecretie kan worden beoordeeld.

De resultaten van de gemaakte bloedsuikercurven zijn zodanig, dat deze test niet als functietest voor hypofysaire insufficiëntie kan worden aanbevolen. De insuline belastingscurve moet op andere gronden (zie blz. 10) eveneens worden ontraden. Publica-

ties, waarin de grote variabiliteit van de uitslagen en waarin op het gevaar van hypoglycemie wordt gewezen, maken deze test voor het klinische gebruik bij kinderen ongeschikt.

Wat betreft de bestudering van de functie van de bijnier zijn bepalingen van afbraakproducten van bijnierschors-hormonen (i.c. 17 kestosteroïden en 17 hydroxysteroïden) in de 24 uren urine van grote waarde. Deze excretie behoeft niet altijd de mate van de ACTH secretie in het lichaam te weerspiegelen. De uitscheiding wordt immers mede bepaald door de mate van afbraak van de corticoïden in het bloed. Inderdaad bleek bij de waarnemingen, die in de Groningse kinderkliniek zijn gedaan, dat bij patienten met adeno-hypophysaire insufficiëntie een langere halfwaardetijd (zie blz. 85) voor de corticoïden is gevonden, dan bij de normale kinderen. Vermoedelijk is een deficiënte schildklierwerking hiervoor grotendeels aansprakelijk.

De bepalingen van de corticoïden in het bloed vóór en na prikkels, die de loslating van ACTH bevorderen, vormen een goede differentiatie tussen een hypothalamische (carbachol) en hypophysaire (pitressine) oorzaak van een verminderde mogelijkheid tot secretie van ACTH. Voorts kan vermoedelijk een verminderde ACTH secretie onder invloed van een vertraagde afbraak van de geproduceerde corticoïden ontstaan. Op zichzelf is de waarde van de corticoïden test slechts betrekkelijk, nu is gebleken, dat de mogelijkheid tot ACTH secretie zelden duidelijk is verminderd. De test kan worden toegepast bij ernstige gevallen van hypophysaire beschadiging, die wellicht op de kinderleeftijd zelden worden waargenomen, maar die bijvoorbeeld bij patienten met het syndroom van Sheehan op de volwassen leeftijd wel worden gezien.

De klinische waarde van de diurese test is eveneens beperkt: Men kan immers volstaan met te zeggen, dat niet-nephrogene diabetes insipidus een behandeling met pitressine vereist, terwijl gevallen van neurohypophysaire insufficiëntie, indien er geen polyurie bestaat, ook geen behandeling vraagt. Een test met behulp van carbachol kan bij diabetes insipidus de volledigheid van de hypothalamische beschadiging helpen beoordelen. Toediening van hypertone zoutsolutie levert vermoedelijk aanwijzingen, omtrent de toestand van de neurohypophysis. Toediening van carbachol en hypertone zoutsolutie verbeteren dus zeker de inzichten in het ziektebeeld,

terwijl de toediening van pitressine een nephrogene diabetes insipidus kan uitsluiten.

Tot slot dient te worden opgemerkt, dat het er op lijkt, alsof bij lichte adeno-hypofysaire beschadiging het groeihormoon het eerste hypofysaire product is, waarvan de secretie wordt verminderd, of concreter: Het groeihormoon is het meest kwetsbare hypofysaire product.

Deze bewering grondt op waarnemingen, die zijn gedaan en waarbij alleen groeiachterstand tesamen met botachterstand is gevonden, zonder andere tekenen van adeno-hypofysaire insufficiëntie.

Aangezien bij de meeste hier onderzochte kinderen met groeiachterstand een verminderde schildklierfunctie is gevonden, lijkt het alsof de gevoeligheid van het thyreotrope hormoon voor beschadiging direct volgt op die van groeihormoon.

Uit het onderzoek is duidelijk gebleken, dat de afgifte van ACTH bijna niet gestoord is, hoe ernstig de hypofysaire insufficiëntie ook was.

Een dergelijke gang van zaken lijkt verklaarbaar. Een verminderde secretie van groeihormoon schept een situatie, die goed met het leven verenigbaar is. Normaliter wordt de enige last, die de patient ervaart, door zijn groeistoornis veroorzaakt. Het ontbreken van de secretie van thyreotroop hormoon heeft ernstiger consequenties. Het organisme zal zich met meer moeite op een dergelijke schildklierdeficiëntie instellen, dan wanneer alleen de groeihormoonproductie ontbreekt. Echter juist door het ontbreken van het groeihormoon worden er aan het metabolisme minder eisen gesteld en zal, ook met een beperkte schildklierfunctie, nog een redelijk evenwicht kunnen ontstaan.

Een ontbreken van de ACTH secretie schept ten slotte een toestand, die binnen zeer korte tijd een ernstige bedreiging voor het leven gaat vormen, omdat de primaire verdediging van het organisme ten opzichte van schadelijke invloeden van buiten, ernstig te kort schiet.

## SAMENVATTING

In dit proefschrift is een onderzoek beschreven, dat naar de functie van de hypophyse bij kinderen met tekenen van hypophysaire insufficiëntie werd ingesteld. Het onderzoek werd in de kinderkliniek van het Academisch Ziekenhuis te Groningen verricht.

In hoofdstuk I is een overzicht van de literatuur naar aanleiding van het ziektebeeld en van de diagnostische methoden om het syndroom te bestuderen gegeven.

In hoofdstuk II is de bouw en de functie van het hypothalamische hypophysaire systeem beschreven. Voorts is de betekenis van die hypophysaire hormonen besproken, die reeds op de kinderleeftijd werkzaam zijn.

In het derde hoofdstuk zijn de methoden beschreven, die bij het onderzoek zijn gebruikt. Er is hierbij speciaal aandacht geschonken aan de wijze waarop de functie van de schildklier, de bijnier en de hypophyse-achterkwab is bestudeerd.

De resultaten werden vergeleken met de bevindingen die bij kinderen met een intacte hypophysaire functie zijn gedaan. De mate van secretie van thyreotroop hormoon werd met behulp van radioactief jodium ( $J\ 131$ ) onderzocht. Er werd 5 microcurie radioactief jodium per os toegediend en daarna werd regelmatig de activiteit boven de schildklier gemeten. Daarnaast werd de activiteit van het plasma en van de urine onderzocht. Voorts zijn bepalingen verricht van het basaal metabolisme, het cholesterolgehalte in het serum en het eiwit gebonden jodium (PBI).

Teneinde georiënteerd te raken over de loslating van ACTH uit de hypophyse werden bepalingen verricht van het gehalte van vrije corticoïden in het plasma. Deze bepalingen zijn gedaan vóór en na de toediening van prikkels, waarvan bekend is, dat ze de loslating van ACTH bevorderen.

Zo is carbachol, dat intramusculair werd toegediend, gebruikt als

een prikkel, waarvan werd verondersteld, dat het de hypothalamische centra beïnvloedde. Verder werd pitressine (PARKE, DAVIS en CO) intraveneus gegeven over een periode van één uur. Van dit product is aangenomen, dat het direct op de cellen van de adenoïhypofysis inwerkt. Teneinde de bijnieractiviteit te waarderen werd ACTH over een één-uurs periode eveneens intraveneus toegediend. Het vrije corticoïdengehalte in het plasma werd fluorimetrisch bepaald. De afgifte van antidiuretisch hormoon uit het hypothalamisch-neurohypofysaire systeem is bestudeerd, nadat het kind was gehydrerd. Carbachol werd om dezelfde reden als reeds is vermeld, gebruikt. Voorts werd de invloed van hypertone zoutsolutie op de loslating van antidiuretisch hormoon onderzocht, omdat werd aangenomen, dat een verhoging van de osmotische druk de osmoreceptoren prikkelt, terwijl daarna de impulsen naar de neurohypofysis worden overgebracht. Teneinde over de nierfunctie georiënteerd te raken werd pitressine intraveneus toegediend. De hoeveelheid urine per 15 minuten, alsmede de creatinine concentratie en het soortelijk gewicht van elke urineportie werden gemeten.

In hoofdstuk IV zijn de resultaten van het onderzoek bij patienten met hypofysaire insufficiëntie vermeld. Het verloop van de groei en de ontwikkeling van het skelet zijn beschreven en vergeleken met overeenkomstige gegevens van normale kinderen. De resultaten van de bepalingen van electrolyten in het bloed en de bloedsuikercurven, na per orale toediening van glucose, zijn besproken. Voorts zijn de bevindingen over de schildklierfunctie weergegeven. Het basaal metabolisme was in het algemeen aan de lage kant, terwijl het cholesterol gehalte in het serum dikwijls hoger was dan normaliter werd gevonden. Het PBI was slechts af en toe verlaagd. De opname van J 131 was bij vrijwel alle patienten verlaagd en de uitscheiding van radioactief jodium met de urine had de neiging om trager te geschieden dan bij kinderen met een normale schildklierfunctie.

De radioactiviteit van het plasma was vooral na 1 uur verhoogd. Behalve bij één patient, trad er na de toediening van thyretroop hormoon een duidelijke stijging op van de opname van J 131, terwijl het de indruk maakte, dat de activiteit in plasma en urine van J 131, de normale waarden benaderde.

Wat betreft de functie van hypophyse in verband met de bijnier

werd de excretie van 17 ketosteroiden en 17 hydroxysteroiden in enkele gevallen verlaagd gevonden. Het gehalte van vrije corticoïden in het plasma was echter gelijk aan dat van normale kinderen. De stijging van de vrije corticoïden in het bloed na de toediening van carbachol was ongeveer gelijk aan die, welke bij de contrôle-groep werd waargenomen. De toediening van pitressine veroorzaakte echter een stijging van de corticoïden, die duidelijk geringer was, dan die van de normale kinderen.

Wat betreft de functie van het hypothalamische-neurohypofysaire systeem bleek de loslating van antidiuretisch hormoon na de injectie van carbachol belangrijk verminderd bij twee patiënten met diabetes insipidus. Bij deze kinderen bleek ook géén antidiurese na de toediening van hypertone zoutsolutie meer te ontstaan. Een verminderde reactie na hypertone zoutsolutie werd eveneens gezien bij enkele andere patiënten met hypofysaire insufficiëntie. Alle patiënten vertoonden een aanzienlijke antidiurese na de toediening van pitressine.

In hoofdstuk V zijn de resultaten van het onderzoek besproken. Het is gebleken, dat voor de diagnose hypofysaire insufficiëntie de bepalingen van het electrolytgehalte in het bloed en de bloedsuikercurven van weinig waarde waren. Om de schildklieractiviteit te bepalen bleek, dat de metingen van het basaal metabolisme en het cholesterolgehalte wél waarde bezitten. Het PBI vertoonde weinig samenhang met de status van de schildklier. Bij de beoordeling van de schildklieractiviteit bleek aan de opname van J 131 grote waarde te kunnen worden gehecht. Aangezien er echter bij normale kinderen een aanzienlijke variatie in de opname werd gevonden, kan deze wijze van beoordeling in twijfel worden getrokken. Het meten van de vermindering van de radioactiviteit boven de schildklier over een langdurige periode lijkt een betere maatstaf om de schildklieractiviteit te bestuderen.

De toediening van thyreotroop hormoon veroorzaakte een wisselende stijging van de opname van J 131. Er was een correlatie tussen de percentuele toename van de opname van jodium na de toediening van thyreotroop hormoon en de leeftijd waarop dit onderzoek plaats vond.

Het hypofyse-bijnier systeem functioneerde praktisch normaal bij patiënten met hypofysaire insufficiëntie wat betreft de toe-



name van de vrije corticoïden na toediening van carbachol, pitressine en ACTH. Pitressine bewerkte echter een geringer toename van de corticoïden bij de patienten, dan die, welke bij normale kinderen werd gevonden. Hoewel dit door een verminderde voorraadvorming van ACTH in de hypophyse kan zijn veroorzaakt, werd geconcludeerd, dat de acute loslating van ACTH bij kinderen met hypophysaire insufficiëntie practisch normaal is. De uitscheiding van 17 ketosteroïden en 17 hydroxysteroïden werd bij enkele patienten echter minder dan normaal gevonden. De halfwaardetijd (zie blz. 85) van de corticoïden bij deze patienten bleek verlengd. Hieruit werd geconcludeerd, dat de verminderde afbraak van de corticoïden onder deze omstandigheden zouden kunnen samenhangen met de mate van excretie van steroïden in de urine. Bovendien werden aanwijzingen gevonden, die er op wezen, dat de verminderde afbraak van de steroïden in het plasma het gevolg kon zijn van een verminderde schildklierfunctie, die, op een enkel geval na, bij de patienten met hypophysaire insufficiëntie werd gevonden.

Wat betreft het hypothalamische-neurohypophysaire systeem werd een bijna ontbrekende produktie van antidiuretisch hormoon slechts bij twee patienten gevonden. Bij deze gevallen deden noch carbachol, noch hypertone zoutsolutie een antidiurese ontstaan, die met de reactie, welke bij normale kinderen werd waargenomen, was te vergelijken. Deze twee kinderen hadden diabetes insipidus.

Alle andere patienten vertoonden een normale antidiuretische reactie na carbachol. Bij sommige van deze patienten bleek de reactie op de toediening van hypertone zoutsolutie echter verminderd. Dit kan het gevolg zijn van:

1. een atrofie van de neurohypophysis
2. een stoornis van de prikkeloverdracht van de plaats van de osmoreceptor naar de hypophyseachterkwab
3. een vermindering van de vorming van antidiuretisch hormoon.

Aangezien deze patienten een normale antidiurese na de toediening van carbachol vertoonden, werd de derde mogelijkheid onwaarschijnlijk geacht. Hieruit werd geconcludeerd, dat er naast een adenoypophysaire stoornis eveneens een aandoening van de neurohypophysis bestaat.

Bij een patientje met diabetes insipidus bleek de antidiuretische reactie op carbachol en hypertone zoutsolutie practisch nihil. De

toediening van carbachol deed echter een duidelijke stijging van de corticoïden ontstaan. Terwijl dus het hypothalamische-neurophy-saire systeem slechts een geringe hoeveelheid antidiuretisch hormoon scheen te produceren, bleek de acute loslating van ACTH normaal plaats te vinden. Dientengevolge lijkt het onwaarschijnlijk, dat antidiuretisch hormoon voor de loslating van ACTH uit de hypophyse, althans bij de mens, verantwoordelijk kan worden gesteld.

## SUMMARY

In this thesis an investigation on the function of the hypophysis in children with hypophyseal insufficiency is reported, as carried out in the Paediatric Clinic of the Groningen University.

In chapter 1, a survey of the literature on clinical data and diagnostic methods of the syndrome is given.

In chapter 2, the structure and function of the hypothalamic-hypophyseal system is described and the significance of those hypophyseal hormones which are already active in childhood is discussed.

Chapter 3 contains a description of the methods used in this study. Special attention has been focused upon the parameters of the function of the thyroid gland, the adrenal gland and the posterior pituitary lobe. The activity of thyrotropic hormone was measured with the aid of radioactive iodine (I 131). Thus, 5 microcurie of radioactive iodine was given orally and the activity above the gland was measured at subsequent intervals. Simultaneously, the I 131 activity of plasma and of urine, sampled for the first 48 hours following the administration of the radioactive material, was measured. Further, protein bound iodine (PBI) basal metabolism and serum cholesterol levels were determined. To assess the release of ACTH from the pituitary gland plasma free corticosteroids were determined before and after stimuli, known to provoke the elaboration of ACTH. Thus, carbachol administered intramuscularly was used as a stimulus assumed to act upon hypothalamic centres together with pitressin (PARKE, DAVIS and COMP) injected intravenously during one hour assumed to act directly on the gland cells of the adenohypophysis. To determine adrenal activity, ACTH was infused for one hour. Plasma free corticosteroids were measured fluorimetrically.

The release of antidiuretic hormone from the hypothalamic-neu-

rohypophyseal system was studied in the hydrated child and the effect of carbachol used for the same reason as indicated above, was measured. In addition the effect of hypertonic saline solution on the release of antidiuretic hormone from the posterior lobe was studied assuming that the increase in osmotic pressure acts on the osmoreceptors which in turn relapse impulses to the neurohypophysis. In order to measure kidney function, pitressin was administered intravenously. Urine flow was measured every 15 minutes and the creatinine concentration and the specific gravity were determined in all urine portions.

In chapter 4 the results of the study of the patients with hypophyseal insufficiency are outlined. Growth and the development of the skeleton are described and compared with similar data of normal children. In addition the results of the determination of the blood electrolytes and the blood sugar level after the oral administration of glucose were discussed. Furthermore, the findings about the functional state of the thyroid gland are reported. In general, the basal metabolism was lower whereas the serum cholesterol content was frequently higher than normal. The amount of protein bound iodine only occasionally appeared to be below normal. I 131 uptake had significantly decreased in all patients except one and simultaneously a retarded urinary excretion of the radioactive iodine was found. Radioactivity of the plasma was consistently found to be higher than normal. Except for one patient, a sharp increase in uptake of I 131 occurred after the administration of thyrotropic hormone while plasma and urinary values of I 131 appeared to reach normal levels.

Concerning the pituitary-adrenal axis, the excretions of 17-kestosteroids and 17-hydroxysteroids were found to be low in some cases. However, the free plasma corticoid content was found to be equal to that of normal children. In addition the increase in free corticoids after the administration of carbachol was essentially similar to that seen in the controls. Pitressin however, induced an increase in plasma corticosteroids which was lower than that of the normal children. ACTH exhibited similar activity in patients with hypophyseal insufficiency and normal children.

Concerning the function of the hypothalamic-neurohypophyseal system, the release of antidiuretic hormone following carbachol

injections was greatly reduced in two patients with diabetes insipidus. In these children, the antidiuresis in response to hypertonic saline solution had disappeared completely. In some of the other patients with hypophyseal insufficiency the antidiuretic response to hypertonic saline was markedly diminished. All patients responded normally with antidiuresis after the administration of pitressin.

In chapter 5 the above mentioned results are discussed. It was concluded that the blood electrolytes and the blood sugar curves were of little value in the diagnosis of hypophyseal insufficiency. To determine thyroid activity measurements of the basal metabolism and the serum cholesterol content appeared to be suitable. PBI values did not seem to be related to the functional state of the thyroid gland. Uptake of I 131 was extremely valuable in assessing thyroid activity. However, since a considerable variation in uptake is found in normal children, some doubt can be raised about its use. The release of radioactive material from the thyroid by measuring the activity above the gland for a long enough period seems to provide a better index for its activity.

The administration of thyrotropic hormone induced a variable increase in I 131 uptake. It appeared that the percentual increase in uptake of I 131 correlated with the age of the children with pituitary insufficiency.

The response of the pituitary-adrenal axis was quite normal in patients with hypophyseal insufficiency as far as plasma free corticosteroid increase following carbachol, pitressin and ACTH were concerned. However, pitressin induced a definitely smaller plasma corticoid increase in the patients than that observed in normals. Although this might have been caused by a lessened pituitary ACTH store in these children, it was concluded that the acute release of ACTH in children with hypophyseal insufficiency is quite normal. In contrast, the excretion of 17-ketosteroids and of 17-hydroxysteroids in some cases was below normal. Since the half life of corticoids in patients appeared to be prolonged, it was concluded that the diminished breakdown of corticoids under these conditions apparently interfered with the amount of steroids excreted in the urine. Some evidence was provided that the lessened destruction of the steroids in the plasma was due to a decrease in thyroid function which was nearly consistently found in the patients with hypophyseal insufficiency.

Concerning the hypothalamic-neurohypophyseal system, hardly any production of antidiuretic hormone was found only in two patients. In these cases neither carbachol, nor hypertonic saline induced an antidiuresis comparable to that seen in normals. Besides, these two children had diabetes insipidus. All other patients exhibited a normal antidiuretic response to carbachol. However, some of them failed to have a normal response to the administration of hypertonic saline solution. This might be caused by:

1. Atrophy of the neurophyphysis
2. A disturbance of the transmittance of stimuli from the osmoreceptor side to the posterior lobe
3. A decrease in the formation of antidiuretic hormone.

Since these patients showed a normal antidiuresis following carbachol, the third possibility could be eliminated. It was concluded that the disturbance present in these children also involved the posterior lobe.

In one case of diabetes insipidus, the antidiuretic response to carbachol and hypertonic saline solution was greatly impaired. However, the administration of carbachol induced a definite increase of plasma free corticoids. Thus, whereas the hypothalamic-neurohypophyseal system apparently produced only very small amounts of antidiuretic hormone, the release of ACTH was normal. Accordingly, this finding does not substantiate the hypothesis that antidiuretic hormone is responsible for the release of ACTH from the pituitary gland in man.

## LITERATUUROVERZICHT

- ABEL, J. J.: Physiological, chemical and clinical studies on pituitary principles. Bull. of the John Hopkins Hospital 35, 305 (1924).
- ALBERT, A.: The in vivo determination of the biological decay of thyroidal radioiodine. Endocrinology 48, 334 (1951).
- APITZ, K.: Zur Pathogenese des hypophysären Kleinwuchses. Virchows Archiv für pathol. Anatomie und Physiologie 302, 555 (1938).
- APPLEBY, J. I., G. GIBSON, J. K. NORYMBERSKI, R. D. STUBBS: The determination of 17 hydroxycorticosteroids. The Biochemical Journal 60, 453 (1955).
- ARSDDEL, Jr., P. VAN, R. H. WILLIAMS: Simmonds' disease. Evaluation of certain laboratory tests used in diagnosis. The Amer. Journal of Medicine 20, 4 (1956).
- BARGMANN, W.: Ueber die neurosekretorische Verknüpfung von Hypothalamus und Neurohypophyse. Z. für Zellforschung und mikroskopische Anatomie, 34, 610 (1949)
- BARGMANN, W., E. SCHARER: The site of origin of the hormones of the posterior pituitary. Amer. Scientist 39, 255 (1951).
- BARKER, S. B.: Determination of protein-bound iodine. J. of Biol. Chemistry 173, 715 (1948).
- BARNETT, R. J., R. O. GREEP: Regulation of secretion of adrenotropic and thyrotropic hormones after stalk section. Amer. J. of physiology 167-569 (1951).
- BECK, J. C., E. E. McGARRY, I. DYRENFURTH, E. H. VENNING: Metabolic effects of human and monkey growth hormone in man. Science 125, 884 (1957).
- BENDA, C.: Beiträge zur normalen und pathologischen Histologie der menschlichen Hypophysis. Berliner klinische Wochenschrift 37, 1205 (1900).
- BENNETT, H. S.: The life history and secretion of the cells of the adrenal cortex of the cat. Amer. Journal of anatomy 67, 151 (1940).
- BERGENSTAHL, D. M., H. A. LUBS, L. F. HALLMAN, J. PATTEN, H. J. LEVINE, C. H. LI: Metabolic effects of human and monkey growth hormone in man (abstract). J. of laboratory and clinical medicine 50, 791 (1957).
- BERLINER, R. W., D. G. DAVIDSON: Production of hypertonic urine in the absence of pituitary antidiuretic hormone. J. of clin. Investigation 35, 690 (1956).

---

\* In het algemeen zijn de oudere literatuuropgaven geciteerd aan de hand van gegevens, die in de recente gebruikte overzichtsartikelen zijn vermeld.

- BERNARD, C. Leçons sur les propriétés physiologiques et les altérations pathologiques des liquides de l'organisme. 1, 297 (1859). Paris: J. B. Ballèvre et fils.
- BISHOPRIC, G. A., N. H. GARRETT, W. M. NICHOLSON: Clinical value of the TSH test in diagnosis of thyroid diseases. *Amer. Journal of medicine* 18, 15 (1955).
- BODIAN, D.: Nerve endings, neurosecretory substance and lobular organization of the neurohypophysis. *Bull. of the John Hopkins Hospital* 89, 354 (1951).
- BOEKELMAN, M. Th.: Diaferometrische gasstofwisselingsbepalingen bij verschillende groepen zuigelingen. *Academisch proefschrift, Groningen* (1957).
- BOGOROCH, R., P. TIMIRAS: The response of the thyroid gland of the rat to severe stress. *Endocrinology* 49, 548 (1951).
- BOUMAN, P. R., J. H. GAARENSTROOM, P. G. SMELIK, D. DE WIED: Hypothalamic lesions and ACTH secretion in rats. *Acta Physiol. Pharmacol. Neerlandica* 6, 368 (1957).
- BRATTON, A. B., A. B. FIELD: Case of Simmonds's disease. *Lancet* 2, 806 (1934).
- BRIDGE, E. M., W. M. MULHOLLAND: *Intermediary carbohydrate metabolism*. Brennemann: Practice of Pediatrics Vo. III chap. 24 Hagerstown, Prior.
- BROLIN, S. E.: A study of the structural and hormonal reactions of the pituitary body of rats exposed to cold. *Acta Anat. Suppl.* 3, 165 (1945).
- BROOKS, C. Mc. C.: A study of the mechanism whereby coitus excites the ovulation-producing activity of the rabbit's pituitary. *Amer. J. of physiology* 121, 157 (1938).
- BROWN-GRANT, K., C. VON EULER, G. W. HARRIS, S. REICHLIN: The measurement and experimental modification of thyroid activity in the rabbit. *J. of physiology* 126, 1 (1954).
- BROWN-GRANT, K., G. W. HARRIS, S. REICHLIN: The effect of emotional and physical stress on thyroid activity in the rabbit. *J. of physiology* 126, 29 (1954).
- BRUCH, H.: The Fröhlich syndrome; report of the original case. *Amer. J. of diseases of children* 58, 1282 (1939).
- BUCHANAN, H., H. BALLWEG: A case of pituitary dwarfism treated with antuitrin-G. *Endocrinology* 24, 565 (1939).
- BUCY, P. C.: The pars nervosa of the bovine hypophysis. *J. of comparative neurology* 50, 505 (1930).
- BURN, J. H., L. H. TRUELOVE, I. BURN: The antidiuretic action of nicotine and of smoking. *Brit. medical J.*, 1, 403 (1945).
- BUSH, I. E.: Adrenocortical secretion and its relation to the pituitary gland. *J. of Endocrinology*, 7, LXXXIII (1951).
- BUSH, I. E., K. EIK-NES, L. T. SAMUELS: The secretion of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) in the dog and its regulation. *Abstr. XIX Physiol. Congress* p. a54, Montreal (1953).
- CAHANE, M., T. CAHANE: Sur l'existence des centres nerveux infundibulaires réglant la fonction du corps thyroïde. *Acta medica Scandinavica* 94, 320 (1938).
- CAJAL, S. R.: Algunas contribuciones al conocimiento del cerebro III Hypophysis. *An. de la Soc. Esp. Hist. nat.* 2nd series 3, 1ste August (1894).



- CALDER, R. M.: Anterior pituitary insufficiency. *Bull. of the John Hopkins hospital* 50, 87 (1932).
- CAMUS, J., G. ROUSSY: Experimental researches on the pituitary body. Diabetes insipidus, glycosuria and these dystrophies considered as hypophyseal in origin. *Endocrinology* 4, 507 (1920).
- CANCE, R. A., Mc. W. F. YOUNG: The secretion of urine by newborn infants. *J. of physiology*, 99, 265 (1941).
- CARTER, A. C., J. ROBBINS: The use of the hypertonic saline infusions in the differential diagnosis of diabetes insipidus and psychogenic polydipsia. *J. of clinical endocrinology* 7, 753 (1947).
- CATES, J. E., O. GARROD: The effect of nicotine on urinary-flow in diabetes insipidus. *Clinical science* 10, 145 (1951).
- CHALMERS, T. M., A. A. G. LEWIS: Stimulation of supraoptical hypophyseal system in man. *Clinical science* 10, 127 (1951).
- CHAMBERS, G. H.: Changes in the rat's posterior pituitary following sodium chloride administration. *Anatomical Record* 92, 391 (1945).
- CHAMBERS, G. H.: Histological and hormonal changes in the neurohypophysis of rats following NaCl administration. *Federation proceedings* 4, 13 (1945).
- CHAMBERS, G. H., E. V. MELVILLE, R. S. HARE, K. HARE: Regulation of the release of pituitrin by changes in the osmotic pressure of the plasma. *Amer. J. of physiology*, 144, 311 (1945).
- CHENG, C. P., G. SAYERS, L. S. GOODMAN, C. A. SWINYARD: Discharge of adrenocorticotrophic hormone from transplanted pituitary tissue. *Amer. J. of physiology* 159, 426 (1949).
- CHESTER JONES, I.: *The Adrenal Cortex*. p. 234 London, Cambridge University Press (1957).
- CLAYTON, G. W., W. R. BELL, R. GUILLEMIN: Stimulation of ACTH release in humans by non-pressor fraction from commercial extracts of posterior pituitary. *Proc. of the society for experimental biol. and medicine*, 96, 777 (1957).
- CONNOR, W. J., O': The effect of section of the supraoptico-hypophysal tracts on the inhibition of water diuresis by emotional stress. *Quart. J. of experimental physiology* 33, 149 (1946).
- CONNER, W. J. O', E. B. VERNEY: The effect of removal of the posterior lobe of the pituitary on the inhibition of water diuresis by emotional stress. *Quart. J. experimental physiology* 31, 393 (1942).
- COWAN, S. L., E. B. VERNEY, M. VOGT: geciteerd door E. B. Verney: (1947): The antidiuretic hormone and the factors which determine its release. *Proc. of the Royal Society B*. 135, 25 (1938).
- COWIE, A. T., W. F. GANONG, D. M. HUME: The eosinopenic response to graded doses of hydrocortisone in the adrenalectomized dog with and without surgical trauma. *Endocrinology* 55, 745 (1954).
- COURRIER, R., A. HOREAU, M. MAROIS, F. MOREL: Quantitative study of penetration of radiothyroxine into pituitary cells. *C. R. Soc. Biol. Paris*. 143, 935 (1949).
- CRIGLER, J. F., J. A. KNAPP, J. CHAGNON: Observations on the metabolic effects of glucagon and growth hormone (Human and Beef) in an infant with idiopathic hypoglycemia and hyperinsulinism. *Amer. J. of diseases of children*, 96, 432 (1958).

- DAWSON, A. B.: The early appearance of secretion in the neurohypophysis and hypothalamic nuclei of the rat. *Anatomical Record* 117, 620 (1953).
- DEAN, H. W., J. H. SHAW, R. O. GREEP: The effect of altered sodium and potassium intake on the width and cyto-chemistry of the zona glomerulosa of the rat adrenal cortex. *Endocrinology* 93, 133 (1948).
- DEL GRECO, F., H. C. DE WARDENER: The effect on urine osmolality of a transient reduction in glomerular filtration rate and solute output during a "water diuresis". *J. of physiology* 131, 307 (1956).
- DEZEGHER, A. M. C.: De lichamelijke ontwikkeling van kinderen met hartgebreken. Academisch proefschrift, Groningen (1957).
- DINGEMANSE, E., L. G. HUIS IN 'T VELD, S. L. HARTOGH-KATZ: Clinical method for the chromatographic-colorimetric determination of urinary 17-ketosteroids. *J. of clin. endocrinology and metabolism* 12, 66 (1952).
- DINGMAN, J. F., K. BENIRSCHKE, G. W. THORN: Studies of neurohypophyseal function in man. *The Amer. J. of medicine* 23, 226 (1957).
- DINGMAN, J. F., A. G. JESSIMAN, R. H. DESPOINTES, G. HAMMOND, D. D. MATSON, K. EMERSON, F. D. MOORE: Residual neurohypophyseal function in hypophysectomized man. *New England J. of medicine*, 260, 997 (1959).
- DINGMAN, J. F., R. H. DESPOINTES, J. C. LAIDLAW, G. W. THORN: Studies of neurohypophyseal function in man: effect of adrenal steroids on polyuria in combined anterior and posterior pituitary insufficiency. *J. of laboratory and clinical medicine* 51, nr. 5, 690 (1958).
- DOLE, V. P., E. L. BIERMAN, T. N. ROBERTS: Plasma NEFA as an index of carbohydrate utilization. *J. of clin. Investigation* 36, 884 (1957).
- DONOVAN, B. T., G. W. HARRIS: Effect of pituitary stalk section on light induced oestres in the ferret. *Nature, London* 174, 503 (1954).
- DYKE, H. B. van, K. ADAMSON Jr., S. L. ENGEL: Aspects of the biochemistry and physiology of the neurohypophyseal hormones. *Recent Progress in Hormone Research* (1955).
- EIK-NES, K., L. T. SAMUELS: Metabolism of cortisol in normal and "stressed" dogs. *Endocrinology*, 63, 82 (1958).
- ENGELBACH, W.: "The growth hormone". Report of a case of juvenile hypopituitarism treated with Evans growth hormone. *Endocrinology* 16, 1 (1932).
- ENGELBACH, W., R. L. SCHÄFER: Endocrine dwarfism. *Endocrinology* 18, 387 (1934).
- ENTERMAN, C., L. CHAIKOFF, F. L. REICHERT: Blood lipids of the hypophysectomized thyroidectomized dog. *Endocrinology* 30, 802 (1942).
- ERDHEIM, J.: Nanosomia pituitaria. *Beitr. zur pathol. Anatomie und zur allg. Pathologie* 62, 302 (1916).
- EULER, C. von, B. HOLMGREN: The thyroxine "receptor" of the thyroid pituitary system. *J. of physiology*, 131, 125 (1956).
- EULER, C. von, B. HOLMGREN: The role of the hypothalamo-hypophyseal connexions in thyroid secretion. *J. of physiology*, 131, 137 (1956).
- FAHR, T.: Beiträge zur Pathologie der Hypophyse. *Deutsche med. Wochenschrift* 44, 206 (1918).
- FANCONI, G., A. WALLGREN: *Lehrbuch der Pädiatrie* (1954).

- FARMI, F. von: Ueber Diabetes insipidus und Hypophysistherapie. Jaz. degli Osped. Nr. 109 (cited from Wien., Klin. Wschr. 26, 1867 (1913).
- FARQUEHARSON, R. F., T. H. BELT, G. L. DUFF: Simmonds disease; clinical and pathological observations on 4 cases. Tr. Am. Clin. and Climatol. Ass. 54, 106 (1939).
- FISHER, C., W. R. INGRAM, S. W. RANSON: Diabetes insipidus and the neuro-hormonal control of water balance. Edwards Bros. Inc. Ann. Arbor-Michigan p. 212 (1938).
- FORTIER, C., G. W. HARRIS, I. R. Mc DONALD: The effect of pituitary stalk section on the adrenocortical response to stress in the rabbit. J. of physiology 136, 344 (1957).
- FRANKSSON, C., C. A. GEMZELL, U. S. von EULER: Cortical and medullary adrenal activity in surgical and allied conditions. J. of clinical endocrinology 14, 608 (1954).
- FRASER, R., P. H. SMITH: Simmonds disease or panhypopituitarism (anterior). Quart. J. of medicine 34, 297 (1941).
- FRIEDGOOD, H. B.: Studies on the sympathetic nervous control of the anterior hypophysis with special reference to a neuro-humoral mechanism. Symp. on Endocrine Glands, Harvard Tercent (1936).
- FRÖHLICH: Ein Fall von Tumor der Hypophysis cerebri ohne Akromegalie. Wiener klinische Rundschau Band 15, 883 (1901).
- GANONG, W. F., D. S. FREDERICKSON, D. M. HUME: Depression of thyroidal iodine uptake by hypothalamic lesions. J. of clinical endocrinology 14, 773 (1954).
- GANONG, W. F., D. M. HUME: Effect of hypothalamic lesions on steroid induced atrophy of adrenal cortex in the dog. Proc. of the society for experimental biol. and medicine 88, 528 (1955).
- GARROD, O., S. A. SIMPSON, J. F. FAIT: The significance of the essay of aldosterone in human urine and blood. Proc. of the Royal society of medicine 49, 885 (1956).
- GARROD, O., S. A. SIMPSON, J. F. FAIT: Some factors affecting Aldosterone Secretion. Proc. of the Royal society of medicine 49, 888 (1956).
- GAUNT, R., C. LLOYD, J. J. CHART: The adrenal-neurohypophyseal interrelationship H. Heller: The neurohypophysis, Butterworth scientific publ. (1957).
- GERSH, I :The structure and function of the parenchymatous glandular cells in the neurohypophysis of the rat. Amer. J. of anatomy 64, 407 (1939).
- GERSHBERG, H., E. G. FREY, J. R. BROBECK, C. N. H. LONG: The role of epinephrine in the secretion of the adrenal cortex .Yale J. Biol. Med. 23, 32. (1950).
- GILMAN, A., L. GOODMAN: The secretory response of the pituitary to the need for water conservation. J. of physiology 90, 113 (1937).
- GIROUD, C. J. P., J. STACHENKO, P. PILETTA: In vitro Studies of the functional zonation of the adrenal cortex and the production of aldosterone. International Symposium on Aldosterone 56. London; Churchill (1958).
- GOLD, E. M., V. C. DE RAIMONDO, P. H. FORSHAM: Quantitation of pituitary corticotropin reserve in man by use of an adrenocortical 11 beta-hydroxylase inhibitor (SU 4885) Metabolism, 9-nrl, 3 (1960).

- GOTTSCHAU, M.: The mammalian adrenal gland. Arch. Anat. Physiol. Lpz. 412. Quoted by G. H. Bourne (1949); Oxford; Clarendon Press. (1883).
- GRAFE, E., GRÜHNTAL: Über isolierte Beeinflussung des Gesamtstoffwechsels vom Zwischenhirn aus. Klin. Wochenschrift 8, 1013 (1929).
- GREEN, J. D.: The comparative anatomy of the hypophysis, with special reference to its blood supply and innervation. Amer. J. of anatomy 88, 225 (1951).
- GREEN, J. D., G. W. HARRIS: The neurovascular link between the neurohypophysis and adenohypophysis. J. of endocrinology 5, 136 (1947).
- GREER, M. A.: The role of the hypothalamus in the control of thyroid function. J. of clinical endocrinology 12, 1259 (1952).
- GREER, M. A., R. O. SCOW, C. GROBSTEIN: Thyroid function in hypophysectomized mice bearing intraocular pituitary implants. Proc. of the society for experimental biology and medicine N.Y. 82, 28 (1953).
- GREVING, R.: Beiträge zur Anatomie der Hypophyse und ihrer Funktion I. Eine Faserverbindung zwischen Hypophyse und Zwischenhirnbasis (Tr. supraoptico-hypophyseus). Deutsche Z. für Nervenheilk. 89, 179 (1926).
- GROOT, J. de, G. W. HARRIS: Hypothalamic control of the anterior pituitary gland and blood lymphocytes. J. of physiology 111, 335 (1950).
- GROOT, J. de: The significance of the hypophyseal portal system. Van Gorcum en Co. Assen. (1952).
- GROOT, J. de, G. W. HARRIS: Ciba Found. Coll. on Endocrinology 4, 103 (1952).
- GUILLEMIN, R., B. ROSENBERG: Humoral hypothalamic control of anterior pituitary: a study with combined tissue cultures. Endocrinology, 57, 599 (1955).
- GUILLEMIN, R. G., W. R. HEARN, W. R. CHEEK, D. E. HOUSHOLDER: Control of corticotrophin release: further studies with in vitro methods. Endocrinology, 60, 488 (1957).
- HAIR, G. W.: The nerve supply of the hypophysis of the cat. Anatomical Record 71, 141 (1938).
- HALMI, N. S.: The effects of graded doses of thyroxine on the anterior pituitary of hypothyroid male albino-rats. Anatomical Record 112, 17 (1952).
- HARDY, J. D., E. M. RICHARDSON, F. C. DOHAN: The urinary excretion of corticoids and 17-ketosteroids following major operations. Surgery Gynecology Obstetrics 96, 448 (1953).
- HARE, R. S., K. HARE, D. M. PHILLIPS: The renal excretion of chloride by the normal and by the diabetes insipidus dog. Amer. J. of physiology 140, 334 (1943).
- HARPER, E. O., P. A. MATTIS: Comparison of rate of uptake of radioactive thyroxine by tuber cinereum, hypophysis and thyroid. Federation proceeding 9, 282 (1950).
- HARRIS, G. W.: The induction of ovulation in the rabbit by electrical stimulation of the hypothalamo-hypophysial mechanism. Proc. of the Royal Society B, 122, 374 (1937).
- HARRIS, G. W.: The excretion of an antidiuretic substance by the kidney after electrical stimulation of the neurohypophysis in the unanaesthetized rabbit. J. of physiology, 107, 430 (1948).

- HARRIS, G. W.: Electrical stimulation of the hypothalamus and the mechanism of neural control of the adenohypophysis. *J. Physiology* 107, 418 (1948).
- HARRIS, G. W.: Oestrous rhythm, pseudopregnancy and the pituitary stalk in the rat. *J. of Physiology*, 111, 347 (1950).
- HARRIS, G. W.: Neural control of the pituitary gland. London, Edw. Arnold Ltd. (1955).
- HARRIS, G. W., D. JACOBSON: Proliferative capacity of the hypophyseal portal vessels. *Nature (Lond.)* 165, 854 (1950).
- HARRIS, G. W., R. T. JOHNSON: Regeneration of the hypophyseal portal vessels after section of the hypophyseal stalk in the monkey. *Nature (Lond.)* 165, 819 (1950).
- HARRIS, G. W., Cl. FORTIER: Seley and Heuser, Fourth Annual Report on Stress, p. 106 (1954).
- HEEROMA, K. H.: Enige gegevens betreffende de leerlingen van de Scholen voor buitengewoon onderwijs voor Zwakzinnigen te Groningen. Academisch Proefschrift, Groningen (1946).
- HEINBECKER, P., H. L. WHITE, D. ROLF: The essential lesion in experimental diabetes insipidus. *Endocrinology*, 40, 104 (1947).
- HELLER, H.: The renal function of newborn infants. *J. of physiology* 102, 429 (1944).
- HELLER, H.: Antidiuretic hormone in pituitary glands of newborn rats. *J. of physiology*, 106, 28 (1947).
- HELLER, H., E. J. ZAIMIS: The antidiuretic and oxytocic hormones in the posterior pituitary glands of newborn infants and adults. *J. of physiology*, 109, 162 (1949).
- HENNEMAN, D. H.: Abstr. 70 Endocrine Soc. Meeting, San Francisco (1958).
- HENNEMAN, P. H., M. MOLDAUER, E. L. CARROLL, M. MITCHEL, M. J. WADDELL: Human growth hormone: prolonged administration of moderate doses in three patients with panhypopituitarism. Abstr. 40 Endocrine Soc. Meeting San Francisco. (1958).
- HERRING, P. T.: The histological appearance of the mammalian pituitary body. *Quart. Jp. of experimental physiology* 1, 121 (1908).
- HICKEY, R. C., K. HARE: The renal excretion of chloride and water in diabetes insipidus. *J. Clin. Investigation*, 23, 768 (1944).
- HILD, W.: Experimentell-morphologische Untersuchungen über das Verhalten der „Neurosekretorischen Bahn“ nach Hypophysenstieldurchtrennungen, Eingriffen in den Wasserhaushalt und Belastung der Osmoregulation. *Virchows Archiv für pathol. Anatomie und Physiology* 319, 526 (1951).
- HINSEY, J. C., J. E. MARKEE: Pregnancy following bilateral section of the cervical sympathetic trunks in the rabbit. *Proc. of the Society for experimental biology and medicine N.Y.* 31, 270 (1933).
- HORSTMANN, P.: Dwarfism, a clinical investigation with specific reference to the significance of endocrine factor. *Acta Endocrinologica Suppl.* 5 (1949).
- HOWELL, W. H.: The physiological effects of extracts of the hypophysis cerebri and infundibular body. *J. of experimental medicine* 3, 245 (1898).
- INGBAR, S. H.: The effect of cortisone on the thyroidal and renal metabolism of iodide. *Endocrinology*, 53, 171 (1953).

- INGLE, D. J., G. H. HIGGINGS, E. C. KENDALL: Atrophy of the adrenal cortex in the rat produced by administration of large amounts of cortin. *Anatomical Record* 71, 372 (1938).
- JARRET, I. G.: The effect of adrenaline, noradrenaline and iso-propyl-nor-adrenaline on the ascorbic acid content of the rat's adrenal. *Brit. J. of pharmacology* 6, 294 (1951).
- JAILER, J. W.: The maturation of the pituitary-adrenal axis in the newborn rat. *Endocrinology*, 46, 420 (1950).
- JAILER, J. W., A. S. H. WONG, E. T. ENGLE: Pituitary-adrenal relationship in full-term and premature infants as evidenced by eosinophil response. *J. clinical endocrinology* 11, 186 (1951).
- JENSEN, J. M., D. E. CLARK: Localization of radioactive L-thyroxine in the neurohypophysis. *J. of laboratory and clinical medicine* 38, 663 (1951).
- KELSALL, A. R.: The inhibition of water diuresis in man by ischemic muscle pain. *J. of physiology* 109, 150 (1949).
- KITSCHHELL, R. L., L. J. WELLS: Functioning of the hypophysis and adrenals in fetal rats. *Anatomical Record* 112, 561 (1952).
- KLEEMANN, C. R. M. H. MAXWELL, R. ROCKNEY: Production of hypertonic urine in humans in the probable absence of ADH. *Proc. of the society for experimental biology and medicine* 96, 189 (1957).
- KLISCICKI, A., M. PICKFORD, P. ROTHCHILD, E. B. VERNEY: The absorption and excretion of water by the mammal. Factors influencing the response of the kidney to water ingestion. *Proc. of the Royal Society B.* 112, 521 (1933).
- LAQUEUR, G., S. M. McCANN, L. H. SCHREINER, E. ROSENBERG, O. M. RIOCH, E. ANDERSON: Alterations of adrenalcortical and ovarian activity following hypothalamic lesions. *Endocrinology*, 57, 44 (1955).
- LAWRENCE, C., A. HARRISON: Pituitary dwarfism. Case report illustrating response to treatment. *Endocrinology* 23, 360 (1938).
- LEAF, A., A. R. MAMBY, H. RASMUSSEN, J. P. MARASCO: Some hormonal aspects of water excretion in man. *J. clin. Investigation* 31, 914 (1952).
- LUFT, R., D. IKKOS, C. A. GEMZELL, H. OLIVECRONA: Effect of human growth hormone in hypophysectomized diabetic subjects. *Lancet* i, 721 (1958).
- LEVEQUE, T. F., E. SCHARRER: Pituicytes and the origin of the anti-diuretic hormone. *Endocrinology* 52, 436 (1953).
- LEVI, E.: Contribution à l'étude de l'infantilisme du type Lorain. *Nouvelle Iconographie de la Salpêtrière*, 21, 297 (1908).
- LEWIS, J. M., R. M. BUIE, S. M. SEVIER, T. R. HARRISON: Effect of posture and of congestion of head on sodium excretion in normal subjects. *Circulation*, 2, 822 (1950).
- LEWIS, A. A. G., T. M. CHALMERS: A nicotine test for the diabetes in subjects. *Circulation*, 2, 822 (1950).
- LICHTWITZ, L.: Drei Fälle von Simmondsscher Krankheit (Hypophysäre Kachexie). *Klinische Wochenschrift* Berlin i, 1877 (1922).
- LIPSETT, M. B., J. P. MAC LEAN, C. D. WEST, M. C. LI, O. H. PEARSON: Analysis of polyuria induced by hypophysectomy in man. *J. of clinical endocrinology*, 16, 183 (1956).

- LONG, C. N. H.: The conditions associated with the secretion of the adrenal cortex. *Federation Proceedings*, 6, 461 (1947).
- LOONEY, J. M.: The treatment of pituitary dwarfism with growth hormone. *Endocrinology* 26-163 (1940).
- LORAIN: Thèse de Paris (1871).
- Mc CANN, S. M.: Effect of hypothalamic lesions on the adrenal cortical response to stress in the rat. *Amer. J. of physiology* 175, 13 (1953).
- Mc CANN, S. M.: The ACTH releasing activity of extracts of the posterior lobe of the pituitary in vivo. *Endocrinology* 60, 665 (1957).
- Mc CANN, S. M., J. R. BROBECK: Evidence for a role of the supraoptical hypophyseal system in regulation of adrenocorticotrophin secretion. *Proc. of the Society for experimental biology and medicine*, 87, 318 (1954).
- Mc DONALD, R. K., V. K. WEISE, R. W. PATRICK: Effect of synthetic lysine-vasopressin on plasma hydrocortisone levels in man. *Proc. of the Society for experimental biology and medicine* 93, 348 (1956).
- MAC KEITH, N. W., M. S. PEMBREY, W. R. SPURELL, E. C. WARNER, H. J. W. J. WESTLAKE: Observations on the adjustment of the human body to muscular work. *Proc. of the Royal Society B.* 95, 413 (1923).
- MARKEE, J. E., C. H. SAWYER, W. H. HOLLINSHEAD: Activation of the anterior hypophysis by electrical stimulation in the rabbit. *Endocrinology*, 38, 345 (1946).
- MARTIN, M. M. L. WILKENS: Pituitary dwarfism, diagnosis and treatment. *J. of Clin. Endocrinology and Metabolism* 18, 679 (1958).
- MARTINI, L., A. DE POLI: Neurohumoral control of the release of adrenocorticotrophic hormone. *Endocrinology* 13, 229 (1956).
- MARTINI, L., A. DE POLI, S. CURRI: Hypothalamic stimulation of ACTH secretion. *Proc. of the Society for experimental biology and medicine*, 91, 490 (1956).
- MEANS, J. H., S. HERTZ, J. LERMAN: The pituitary type of myxedema or Simmonds disease masquerading as myxedema. *Trans. of the Ass. of Amer. Physicians* 55, 32 (1940).
- MELVILLE, E. V., K. HARE: Antidiuretic material in the supraoptic nucleus. *Endocrinology*, 36, 332 (1945).
- METUZALS, J.: Neurohistologische Studien über die nervöse Verbindung der Pars Distalis der Hypophyse mit dem Hypothalamus auf dem Wege des Hypophysenstiels. *Acta Anatomica* 20, 258 (1954).
- MIDDLESWORTH, L. V., M. M. BERRY: Iodide metabolism during anoxia nephrectomy, trauma, avitaminoses and starvation in the rat. *Amer. J. of physiology*, 167, 576 (1951).
- MIRSKY, I. A., M. STEIN, G. PAULISCH: The secretion of an antidiuretic substance into the circulation of adrenalectomized and hypophysectomized rats exposed to noxious stimuli. *Endocrinology*, 55, 28 (1954).
- NOYONS, A. K. M.: Méthode d'enregistrement continu de la teneur en  $\text{CO}_2$  et en  $\text{O}_2$  des gaz respiratoires au moyen du diaféromètre thermique servant à l'étude du métabolisme des tissus des animaux et de l'homme. *Ann. de Physiologie*, 13, 909 (1937).
- OELBAUM, M. H.: The variability of endocrine dysfunction in post-partum hypopituitarism. *Brit. medical J.* 2, 110 (1952).

- PALAY, S. L.: Neurosecretory phenomena in the hypothalamo-hypophyseal system of man and monkey. *Amer. J. of anatomy* 93, 107 (1953).
- PALTAUF, A.: Über den Zwergwuchs in anatomischer Beziehung; nebst Bemerkungen über verwandte Wachstumsstörungen des menschlichen Skelettes. Wien, A. Hölder (1891).
- PASCHKIS, K. E., A. H. CANTAROW, T. EBERHARD, D. BOYLE: Thyroid function in the alarm reaction. *Proc. of the Society for experimental biology and medicine* N.Y., 73, 116 (1950).
- PAULL, A. M., R. W. PHILLIPS: Primary myxedema with secondary adrenalcortical failure. *J. of clinical Endocrinology and Metabolism*, 14, 554 (1954).
- PEARSON, O. H., M. B. LIPSETT, E. GREENBERG, B. S. RAY: Abstr. 40, *Endocrine Soc. Meeting*, New York (1957).
- PERLOFF, W. H., L. M. LEVY, A. DESPOPOULOS: The use of hyrotropic hormone (TSH) in the diagnosis of myxedema. *J. of clinical endocrinology*, 11, 1495 (1951).
- PERRY, W. F.: A method for measuring thyroid hormone secretion in the rat with its application to the bioassay of thyroid extracts. *Endocrinology* 48, 643 (1951).
- ROTHBALLER, A. B.: Changes in the rat neurohypophysis induced by painful stimuli with particular reference to neurosecretory material. *Anatomical Record* 115, 21 (1953).
- ROTHBALLER, A. B.: Changes in the rat neurosecretory material. *Anato-adrenalectomy and adrenal demedullation in the rat. Acta Neuroveg.* 13, 179 (1956).
- RYDIN, H., E. B. VERNEY: The inhibition of water diuresis by emotional stress and by muscular exercise. *Quart. J. experimental physiology* 27, 343 (1938).
- SAFFRAN, M., A. V. SCHALLY, B. G. BENFEY: Stimulation of the release of corticotropin from the adrenohypophysis by a neurohypophyseal factor. *Endocrinology*, 57, 439 (1955).
- SAMPSON, M. C., E. ROSE, E. HERBERT: Solitary ("monotropic") thyrotropin deficiency with secondary hypothyroidism. *The Amer. J. of medicine* 17, 871 (1954).
- SAYERS, G., M. A. SAYERS: Regulation of the pituitary adrenocorticotrophic activity during the response of the rat to acute stress. *Endocrinology*, 40, 265 (1947).
- SAYERS, G.: The adrenal cortex and homeostasis *Physiol. Review*, 30, 241 (1950).
- SAWYER, W. H.: Effect of posterior pituitary extracts on urine formation and glomerular circulation in frog. *Amer. J. of physiology* 164, 457 (1951).
- SCHAPIRO, S., J. MARMORSTON, H. SOBEL: Pituitary stimulating substance in brain blood of hypophysectomized rat following electric shock "stress". *Proc. of the society for experimental biology and medicine*, 91, 382 (1956).
- SCHÄFER, R. L.: Endocrine dwarfsism, third report. *Endocrinology*, 20, 64 (1936).
- SCHÄFER, R. L., F. L. STRICKROOT: Endocrine dwarfism, fourth report. *Endocrinology*, 26, 599 (1940).
- SCHARRER, E., B. SCHARRER: Hormones produced by neurosecretory cells. *Recent Progress in hormone research*, 10, 183 (1954).



- SHORR, E., A. C. CARTER, M. P. KENNEDY, R. W. SMITH Jr: Metabolic studies of the effects of crystalline growth hormone (somatropin) in man. *Trans of the Ass. of Amer. Physicians*, 66, 114 (1953).
- PETERS, J. P., W. J. GERMAN, E. B. MAN, L. G. WELT: Functions of gonads, thyroid and adrenals in hypopituitarism. *Metabolism*, 3, 118 (1954).
- PIKFORD, M.: The inhibitory effect of acetylcholine on water diuresis in the dog, and its pituitary transmission. *J. of physiology* 95, 226 (1939).
- PICKFORD, M., A. E. RITCHIE: Experiments on the hypothalamic pituitary control of water excretion in dogs. *J. of physiology*, 104, 105 (1945).
- PICKFORD, M.: The action of acetylcholine in the supraoptic nucleus of the chloralosed dog. *J. of physiology*, 106, 264 (1947).
- PINES, I. L.: Über die Innervation der hypophysis cerebri. *Z. für die ges. Neurologie und Psychiatrie*, 100, 123 (1925).
- PORTER, J. C., J. C. JONES: Effect of plasma from hypophyseal-portal vessel blood on adrenal ascorbic acid. *Endocrinology*, 58, 62 (1956).
- PORTER, R. W.: Hypothalamic involvement in the pituitary adrenocortical response to stress stimuli. *Amer. J. of physiology* 172, 515 (1953).
- PRADER, A.: Pituitary dwarfsim. Lecture, European Club of Pediatric Research-Groningen (1960).
- PUNTRIANO, G., J. MEITES: The effects of continuous light or darkness on thyroid function in mice. *Endocrinology*, 48, 217 (1951).
- QUERIDO, A., J. B. STANBURY: The response of the thyroid gland to thyrotrophic hormone as an aid in the differential diagnosis of primary and secondary hypothyroidism. *J. of clinical endocrinology* 10, 1192 (1950).
- RABEN, M. S.: Human growth hormone. *Recent Progress in Hormone Research*, XV, 71 (1959).
- REYE, E.: Das klinische Bild der Simmondschen krankheit (hypophysäre kachexie) in ihrem Anfangsstadium und ihre Behandlung. *Münchener med. Wochenschrift*, 73, 902 (1926).
- RICHTER, C. P.: Experimental diabetes insipidus: its relation to the anterior and posterior lobes of the hypophysis. *Amer. J. of physiology* 110, 439 (1934).
- SCHWARTZER, K.: Der hypophysäre Zwergwuchs im Kindesalter. *Ergebn. der inneren Medizin und Kinderheilk.*, 58, 285 (1940).
- SHEEHAN, H. L.: Simmonds' disease due to post partum necrosis of the anterior pituitary. *Quart. J. of Med.*, 8, 277 (1939).
- SHEEHAN, H. L.: Postpartum necrosis of anterior lobe of pituitary. *Lancet*, 2, 321 (1940).
- SHEEHAN, H. L., V. K. SUMMERS: The syndrome of hypopituitarism. *Quart. J. of Med.*, 18, 319. (1949).
- SHELTON, E. K.: Pituitary growth factor, some clinical considerations. *Calif. and Western Med.*, 45, 20 (1936).
- SHELTON, E. K., L. A. CAVANAUGH, H. M. EVANS: Hypophyseal infantilism, treatment with an anterior hypophyseal extract; preliminary study. *Amer. J. of diseases of children*, 47, 719 (1934).
- SHELTON, E. K., L. A. CAVANAUGH, H. M. EVANS: Hypophyseal infantilism, treatment with an anterior hypophyseal extract, final report. *Amer. J. of diseases of children*, 52, 100 (1936).

- SHUMAN, C. R.: Hypothyroidism due to thyrotropin deficiency without other manifestations of hypopituitarism. *J. of clinical endocrinology*, 13, 795 (1953).
- SILVER, S.: Simmonds disease (cachexia hypophyseopriva), report of a case with postmortem observations and review of literature. *Arch. of internal medicine*, 51, 175 (1933).
- SIMMONDS, M.: Über Hypophysisschwund mit tödlichem Ausgang. *Deutsche med. Wochenschrift*, 40, 322 (1914).
- SIMON, A.: The pressor and oxytocic content of the hypophysis of rats under various conditions. *Amer. J. of physiology*, 107, 220 (1934).
- SIMON, A., Z. KARDOS: Über den Gehalt der Hypophysenhinterlappen normaler und durstender Tiere an Blutdruck- und Uterus wirksamen Stoffen. *Arch. exp. Pathologie und Pharmakologie*, 176, 238 (1934).
- SIMPSON, S. A., J. F. TAIT: A quantitative method for the bioassay of the effect of adrenalcortical steroids on mineral metabolism. *Endocrinology*, 50, 150 (1952).
- SKANSE, B.: The use of thyrotrophin in the differential diagnosis of primary and secondary hypothyroidism. *Acta endocrinologica*, 13, 358 (1953).
- SLUSHER, M. A., S. ROBERTS: Effect of hypothalamic lesions on adrenal ascorbic acid response to stress in the male rat. *Federation proceedings* 15, 173 (1956).
- SOBEL, H., R. S. LEVY, J. MARMORSTON, S. SCHAPIRO, Sh. ROSENFELD: Increased excretion of urinary corticoids by guinea pigs following administration of pitressin. *Proc. of the society for experimental biology and medicine*, 89, 10 (1955).
- SPEIJER, B.: De betekenis van het handwortelskelet voor het bepalen van de skeletleeftijd. *Academisch proefschrift*, Leiden. (1950).
- SPIRTOS, B. N., E. M. BOGDANOVE, N. S. HALMI: Increased insulin sensitivity in rats with hypothalamic lesions and its interpretation. *J. of clin. endocrinology*, 14, 170 (1954).
- STARLING, E. H., E. B. VERNEY: The secretion of urine as studied on the isolated kidney. *Proc. of the Royal society B*, 97, 321 (1925).
- STERNBERG, C., Über echten Zwergwuchs. *Beitr. zur pathol. Anatomie und zur allg. Pathologie*, 67, 275 (1920).
- SYDNOR, K. L., G. SAYERS: Blood and pituitary ACTH in intact and adrenalectomized rats after stress. *Endocrinology*, 55, 621 (1954).
- SYMINGTON, T.: The human adrenal cortex in disease. *Modern trends in pathology*, London (Butterworth) (1959).
- TALBOT, N. B., E. H. SOBEL: Endocrine and other factors determining the growth of children. *Adv. in pediatrics* Vol II, 238 (1947).
- TAUROG, A., W. TONG, I. L. CHAIKOFF: Thyroid J 131 metabolism in the absence of the pituitary: the untreated, hypophysectomized rat. *Endocrinology*, 62, 646 (1958).
- TAYLOR, N.: Pituitary dwarfism: treatment with growth hormone. *Endocrinology*, 22, 707 (1938).
- THOMSON, A. P. D., S. ZUCKERMAN: Functional relations of the adeno-hypophysis and the hypothalamus. *Nature*, London, 171, 970 (1953).
- THOMPSON, J. C., R. F. BLOUNT: The age of beginning reactivity of the pituitary-adrenocortical system to stress in the mouse. *Endocrinology*, 54, 620 (1954).

- THOMPSON, W. O.: What's new in endocrinology. *J. of the Amer. med. ass.* 136, 314 (1948).
- TURNER, H. H.: Anterior-pituitary dwarfsism, further report of cases treated with growth hormone. *Southern medical J.* 28, 309 (1935).
- ULRICH, F., C. N. H. LONG: Effects of stress on serum C14 levels in rats following administration of hydrocortisone-4-C14 and corticosterone-4-C14. *Endocrinology*, 59, 170 (1956).
- UOTILA, U. U.: On the role of the pituitary stalk in the regulation of the anterior pituitary, with special reference to the thyrotropic hormone. *Endocrinology*, 25, 605 (1939).
- VAZQUEZ-LOPEZ, E.: Structure of the neurohypophysis with special reference to nerve endings. *Brain*, 65, 1 (1942).
- DEL VECCHIO, A., E. GENOVESE, L. MARTINI: Hypothalamus and somatotrophic release. *Proc. of the society for experimental biology and medicine*, 98, 641 (1958).
- VON DER VELDEN, R.: Die Nierenwirkung von Hypophysenextracten beim Menschen. *Berliner klinische Wochenschrift*, 50, 2083 (1913).
- VERNEY, E. B., E. H. STARLING: On secretion by the isolated kidney. *J. of physiology*, 56, 353 (1922).
- VERNEY, E. B.: The secretion of pituitrin in mammals, as shown by perfusion of the isolated kidney of the dog. *Proc. of the Royal society B.*, 99, 487 (1926).
- VERNEY, E. B.: Absorption and excretion of water: the antidiuretic hormone. *Lancet*, 23/11, 30/11, 739, 781 (1946).
- VERNEY, E. B.: The antidiuretic hormone and the factors which determine its release. *Proc. of the Royal Society B.* 135, 25 (1947).
- VIAR, W. N., B. B. OLIVER, S. EISENBERG, T. A. LOMBARDO, K. WIL-LIS, TH. R. HARRISON: Effect posture and of compression of neck on excretion of electrolytes and glomerular filtration, further studies. *Circulation*, 3, 105 (1951).
- VICKERS, V. S., H. C. STUART: Anthropometry in the Pediatrician's office. *J. of pediatrics*, 22, 155 (1943).
- VAN DER VIES, J., R. F. M. BAKKER, D. DE WIED: Correlated studies on plasma free corticosterone and adrenal steroid formation rate in vitro. *Acta endocrinologica*, wordt gedrukt (1960).
- VOGT, M.: Biological assays of cortical hormones and estimation of the rate of secretion of the mammalian suprarenal cortex. *J. of endocrinology*, 5, LVII (1947).
- VOGT, M.: The effect of emotion and beta tetra hydronaphthylamine on the adrenal cortex of the rat. *J. of physiology*, 114, 465 (1951).
- WEICHSELBAUM, T. E., H. W. MARGRAF, R. ELMAN: Quantitative determination of 17 hydroxycorticosteroids and 21 hydroxy-20-ketosteroids in the peripheral blood of humans before and after operative trauma. *Federation proceedings*, 12, 287 (1953).
- WELLS, L. J.: Some experimental evidence of production of adrenotrophin by the fetal hypophysis. *Proc. of the society for experimental biology and medicine N.Y.* 68, 487 (1948).
- WERNER, I., F. C. BARTTER: Abstr. 41 Endocrine society meeting San Francisco (1958).
- WESSON Jr., L. G., W. P. ANSLOW Jr.: Effect of osmotic and mercurial diuresis on simultaneous water diuresis. *Amer. J. of physiology*, 170, 255 (1952).

- WHITE, H. L., P. HEINBECKER, D. ROLF: Effects of the removal of the anterior lobe of the hypophysis on some renal functions. *Amer. J. of physiology*, 136, 584 (1942).
- WHITE, H. L., P. HEINBECKER, D. ROLF: Renotropic effects of growth hormone preparations. *Amer. J. of physiology*, 165, 442 (1951).
- WIED, D. DE, P. R. BOUMAN, P. G. SMELIK: The effect of a lipide extract from the posterior hypothalamus and of pitressin on the release of ACTH from the pituitary gland. *Endocrinology*, 62, 605 (1957).
- WIED, D. DE, I. A. MIRSKY: The action of  $\delta$  hydrocortisone on the anti-diuretic and adrenocorticotropic responses to noxious stimuli. *Endocrinology*, 64, 955 (1959).
- WILKENS, L.: The diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence. Blackwell Scientific Publ. (1957).
- WILLIAMS, R. H., H. JAFFE, C. KEMP: Effect of severe stress upon thyroid function. *Amer. J. of physiology*, 159, 291 (1949).
- WOLFF, J.: Some factors that influence the release from the thyroid gland. *Endocrinology*, 48, 284 (1951).
- YOFFEY, J. M.: The suprarenal cortex: the structural background in suprarenal cortex. Proc. 5th symposium Colston research society, London, Butterworth (1953).
- ZETTLER, G., W. HILD: Über die neurosekretorische Tätigkeit des hypothalamisch-hypophysären systems der Säugetiere. *Publicazioni della Zoologica di Napoli*, 24, 15 (1954).